



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Freitas Oliveira Magano

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Marília Rocha e do Dr. André Paiva e Monografia intitulada “Avanços na terapia da Esclerose Múltipla com Anticorpos Monoclonais” sob a orientação do Professor Doutor Ricardo Castro, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Ana Rita Freitas Oliveira Magano

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Marília Rocha e do Dr. André Paiva e
Monografia intitulada “Avanços na terapia da Esclerose Múltipla com Anticorpos
Monoclonais” sob a orientação do Professor Doutor Ricardo Castro, referentes à Unidade
Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de
Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2023

Eu, Ana Rita Freitas Oliveira Magano, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018299249, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avanços na terapia da Esclerose Múltipla com Anticorpos Monoclonais” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro de 2023.

Ana Rita Freitas Oliveira Magano

(Ana Rita Freitas Oliveira Magano)

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Ricardo Castro pela orientação e prontidão em ajudar.

À Doutora Marília João Rocha pelo apoio prestado durante a minha passagem pelo Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

À Dra. Ana Isabel por me ter dado a oportunidade de estagiar na Farmácia Estádio e me ter acolhido tão bem.

Ao Dr. André Paiva pela excelente orientação e ajuda que me deu ao longo de todo o estágio na Farmácia Estádio.

À restante equipa da Farmácia Estádio, Adriana, Ana, Dina, Edite, João Pedro, Luís, Mónica, Sara, Carolina, Maria João e Rute, por toda a paciência e ensinamentos que levo para a vida.

À Rita Picado, por ter sido minha companheira e confidente durante o estágio na farmácia.

À Vanessa e à Bárbara pela ajuda inicial que me deram.

Aos meus pais por tornarem isto tudo possível.

À minha família e amigos por todo o apoio e motivação.

Obrigada.

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
1.1. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra	8
1.2. Serviço de Farmácia Hospitalar	9
2. Análise SWOT	9
2.1. Forças	10
2.1.1 Planificação do Estágio – passagem por vários setores	10
2.1.2 Caderno do Estagiário	11
2.1.3 Aquisição de Conhecimentos	11
2.1.4 Cedência de Materiais de Apoio.....	11
2.1.5 Interação com Vários Profissionais.....	11
2.2. Fraquezas.....	12
2.2.1 Duração do Estágio.....	12
2.2.2 Começo do Estágio coincidente com entrada de Residentes e Contratados ...	12
2.3. Oportunidades	12
2.3.1 Apresentação de novos fármacos.....	12
2.3.2 Serviço de Farmácia Hospitalar com muitas valências	12
2.3.3 Consulta Farmacêutica no Ambulatório do Hospital de Dia de Oncologia	13
2.4. Ameaças	13
2.4.1 Falta de Farmacêuticos.....	13
2.4.2 Trabalho excessivo dos farmacêuticos tutores.....	13
2.4.3 Profissão de Farmacêutico Hospitalar ameaçada	14
2.4.4 Plano de Estudos do MICEF pouco desenvolvido na área Hospitalar	14
3. Conclusão	14
Bibliografia	15
Anexos.....	16

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	23
1. Introdução.....	24
1.1. Farmácia Estádio	25
2. Análise SWOT	25
2.1. Forças	25
2.1.1 Espírito de Equipa e Entregajuda	25
2.1.2 Confiança nos Estagiários	25
2.1.3 Plano de Estágio	26
2.1.4 Formações Complementares.....	26
2.1.5 Farmácia com vários Serviços.....	27
2.2. Fraquezas.....	28
2.2.1 Proximidade dos Balcões de Atendimento	28
2.3. Oportunidades	28

2.3.1 Equipa ativa com ideias inovadoras.....	28
2.3.2 Programa de Acompanhamento de Utentes	28
2.4. Ameaças	29
2.4.1 Medicamentos Esgotados.....	29
2.4.2 Plano Curricular com Falhas.....	29
3. Casos Práticos.....	30
4. Conclusão	33
Bibliografia	34
Anexos.....	35

Parte III - Monografia "Avanços na terapia da Esclerose Múltipla com Anticorpos Monoclonais"

Resumo.....	39
Abstract.....	39
Lista de Abreviaturas	40
Índice de Figuras.....	41
1. Introdução.....	42
2. Esclerose Múltipla	43
2.1. Definição	43
2.2. Fisiopatologia.....	43
2.3. Classificação	44
2.4. Fatores de Risco	45
2.5. Sinais e Sintomas	46
2.6. Diagnóstico	46
2.7. Epidemiologia	47
2.8. Tratamento	48
3. Anticorpos Monoclonais.....	49
3.1. Definição	49
3.2. Classificação	49
3.3. Tecnologia de produção	50
3.4. Estrutura e mecanismo	50
3.5. História.....	51
4. Esclerose Múltipla e Anticorpos Monoclonais	52
4.1. Natalizumab.....	53
4.2. Alemtuzumab	55
4.3. Daclizumab.....	56
4.4. Rituximab, ocrelizumab e ofatumumab	57
4.5. Ublituximab	59
5. Avaliação económica.....	61
6. Perspetivas Futuras.....	62
7. Conclusão	62
Bibliografia	64
Anexo.....	75

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – E.P.E



Sob a Orientação de Doutora Marília João Rocha

Lista de Abreviaturas

AUE – Autorização de Utilização Especial

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

HUC – Hospital Universitário de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SFH – Serviço de Farmácia Hospitalar

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UMIV – Unidade de Misturas Intravenosas

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

I. Introdução

Entre todos os profissionais que integram a equipa hospitalar, o farmacêutico hospitalar é indispensável para garantir o uso racional do medicamento ao longo de todo o circuito que integra, estando envolvido na preparação, aprovisionamento, armazenamento, distribuição, aquisição e boa gestão do mesmo. Por farmácia hospitalar entende-se todas as atividades farmacêuticas realizadas em organismos hospitalares ou serviços relacionados.¹

Os farmacêuticos hospitalares têm como objetivo garantir que todos os doentes do hospital recebem o medicamento correto, na dose, via de administração e tempo corretos, otimizando os resultados em saúde pela utilização segura, eficaz, apropriada e custo-efetiva dos medicamentos.²

O Estágio Curricular realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) permite que os pré-mestres articulem os conhecimentos adquiridos ao longo de todo o curso com o contexto do mundo real.

O presente relatório pretende demonstrar o conhecimento e transmitir a experiência que obtive na realização do Estágio Curricular no Serviço de Farmácia Hospitalar (SFH) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), no período de 9 de janeiro a 28 de fevereiro de 2023. O Estágio teve uma duração de 280 horas no polo dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), e pude passar pelos setores de Farmacotecnia, Gestão, Logística e Aprovisionamento, Distribuição e Cuidados Ambulatório. (ANEXO I)

Para tal, recorri à análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) tendo em conta a frequência do estágio, a interligação entre os conhecimentos teóricos e o contexto na prática profissional, a adequação do curso de MICF às perspetivas profissionais futuras e observações que valorizaram a aprendizagem, fortalecendo e acrescentando competências.

A análise SWOT é um método de planeamento estruturado que permite identificar as forças, oportunidades, fatores internos ou externos favoráveis ou desfavoráveis para atingir um determinado objetivo.³

I.1. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

O Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) foi fundado em 2011 e inclui o Hospital da Universidade de Coimbra, o Hospital Geral, o Hospital Pediátrico, o Hospital Psiquiátrico Sobral Cid, a Maternidade Bissaya Barreto e a Maternidade Dr. Daniel de Matos.⁴ (ANEXO 2). O CHUC preza-se em prestar cuidados de saúde de excelência, tendo em vista a formação, ensino, conhecimento científico, investigação e inovação.⁴

1.2. Serviço de Farmácia Hospitalar

O Serviço de Farmácia Hospitalar (SFH) é parte integrante da estrutura dos CHUC, servindo de suporte à prestação de cuidados de saúde, estando organizado em unidades funcionais, as quais têm a responsabilidade de controlar todo o circuito do medicamento hospitalar. As unidades funcionais incluem: Gestão, aprovisionamento e logística, Farmacotecnia, Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica, Investigação e docência e Auditoria Interna. Entre os diferentes grupos de profissionais que o constituem estão os farmacêuticos, os técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, os assistentes técnicos e os assistentes operacionais.

De acordo com a legislação em vigor, o SFH do CHUC têm um diretor, o Doutor José António Lopes Feio, farmacêutico nomeado pelo Conselho de Administração.⁵

As funções do SFH passam por:

- Gerir o medicamento, na vertente económica e na utilização clínica, envolvendo os procedimentos de seleção, produção, distribuição e monitorização;
- Promover formação contínua projetos e programas na área da qualidade;
- Garantir que o plano terapêutico de cada doente é cumprido, tanto em regime de internamento como em ambulatório;
- Colaborar nas atividades de investigação e ensino.⁵

2. Análise SWOT

Tabela I - Análise SWOT

Forças	Fraquezas
<ul style="list-style-type: none">• Planificação do Estágio – passagem por vários setores.• Caderno do Estagiário.• Aquisição de conhecimentos.• Cedência de Materiais de Apoio.• Interação com vários profissionais.	<ul style="list-style-type: none">• Duração do Estágio.• Começo do Estágio coincidente com entrada de Residentes e Contratados.
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Apresentação de novos fármacos.• Serviço de Farmácia Hospitalar com muitas valências.• Consulta Farmacêutica no Ambulatório do Hospital de Dia.	<ul style="list-style-type: none">• Falta de Farmacêuticos.• Trabalho excessivo dos farmacêuticos tutores.• Profissão de Farmacêutico Hospitalar ameaçada.• Plano de Estudos do MICF pouco desenvolvido na área Hospitalar.

2.1. Forças

2.1.1 Planificação do Estágio – passagem por vários setores

A organização deste Estágio Curricular demonstrou ser uma mais-valia no que diz respeito às experiências e oportunidades que o SFH do CHUC proporciona. A calendarização do mesmo permitiu a minha passagem por vários setores farmacêuticos, permitindo-me descobrir e vivenciar a atividade desenvolvida em cada um deles:

1. Na radiofarmácia, setor incluído Farmacotecnia, foi possível observar a manipulação de radiofármacos e respetivo controlo de qualidade. (ANEXO 3)
2. A Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV), também incluído na Farmacotecnia, na qual se manipulam todas as preparações que necessitam de condições de assepsia (como colírios, nutrições parentéricas, pomadas oftálmicas, etc.), proporcionou-me uma experiência específica e gratificante neste domínio. (ANEXO 4)
3. A Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC), pertencente à Farmacotecnia, onde se procede à manipulação de citotóxicos, proporcionou-me a experiência de ambulatório, observando a cedência dos fármacos adequados para cada doente oncológico, acompanhada de consulta farmacêutica. Foi possível aprofundar conhecimentos relativos a protocolos de quimioterapia.
4. Na Logística e Aprovisionamento, foi possível observar a gestão dos *stocks*:
 - a. Aquisição de medicamentos;
 - b. Atendimento de urgências na farmácia (ambulatório e restantes unidades hospitalares pertencentes ao CHUC);
 - c. Atendimento para cedência de estupefacientes;
 - d. Gestão dos medicamentos utilizados através de Justificações Clínicas;
 - e. Empréstimos (cedência temporária de medicamentos ou dispositivos médicos a outras instituições de saúde);
 - f. Gestão de Medicamentos sujeitos a Autorização de Utilização Excecional (AUE).
5. A Distribuição, setor com o objetivo de cumprir o plano terapêutico, prescrito e validado, com a cedência do medicamento certo, ao doente certo, na quantidade certa e nas condições necessárias para utilização segura, eficiente e racional, permitiu-me perceber e seguir um plano terapêutico, a sua gestão e controlo.
6. Nos Cuidados de Ambulatório, pude, numa primeira fase, conhecer o Projeto de Proximidade dos CHUC (*Pemproxi*) e o seu funcionamento. O *Pemproxi* tem como objetivo facilitar o acesso a medicamentos hospitalares, a doentes que, por qualquer

circunstância, beneficiam de uma dispensa de proximidade, através da entrega dos respetivos medicamentos nas farmácias escolhidas pelos utentes. Este projeto pode não só minimizar custos económicos do doente, como também aumentar a adesão à terapêutica.⁶ Numa segunda fase foi-me possível observar o funcionamento dos Cuidados de Ambulatório em si, onde o foco é sempre o doente e a utilização correta do medicamento. Tais fatores permitiram-me o contacto com os mais diversos fármacos dispensados a nível hospitalar, assim como patologias raras, acrescentando valor ao estágio e aos conhecimentos adquiridos.

2.1.2 Caderno do Estagiário

De forma facilitar a adaptação ao Estágio em Farmácia Hospitalar, foi cedido pela Orientadora de Estágio, Doutora Marília João Rocha, o Caderno do Estagiário, um documento com todas as informações essenciais sobre cada setor do SFH, assim como tarefas a realizar durante a passagem por eles. Deste modo, foi possível consolidar conhecimentos e motivar a aprendizagem sobre os diversos setores do SFH do CHUC. Neste caderno contavam também secções destinadas à elaboração de um caso clínico (ANEXO 5), fomentando o raciocínio clínico e o contacto com o contexto real.

2.1.3 Aquisição de Conhecimentos

Ao longo de todo o estágio, nos variados setores, tive oportunidade de aprofundar conhecimentos de Farmácia Hospitalar. Sendo o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas um curso que prepara os seus estudantes para várias áreas do mundo Farmacêutico, o conhecimento em cada uma delas acaba por ser geral. O estágio permitiu-me contactar com os diversos setores de Farmácia Hospitalar, aperfeiçoando os entendimentos em cada um deles, preparando-me para ser melhor profissional de saúde.

2.1.4 Cedência de Materiais de Apoio

Para ajudar à melhor compreensão de certos temas, os farmacêuticos tutores, que prestavam apoio nos vários setores, disponibilizaram materiais de apoio ao estudo sobre a área, permitindo interligar a teoria com a prática.

2.1.5 Interação com Vários Profissionais

O SFH do CHUC é de elevada dimensão, englobando diversas classes profissionais que cooperam entre si. O contacto com os diferentes profissionais permitiu, não só fomentar a

importância do trabalho em equipa, mas também crescer pessoalmente, adquirindo conhecimento sobre as diversas classes profissionais.

2.2. Fraquezas

2.2.1 Duração do Estágio

O estágio em Farmácia Hospitalar teve uma duração de 280 horas, equivalendo a cerca de 2 meses. Apesar de ter sido dada a oportunidade de passar por vários setores, o facto de a duração do estágio ser tão curta levou a que essa passagem fosse apenas de uma semana. Tal fator não permitiu uma adaptação total a cada setor, pois quando já existia uma adaptação ao mesmo, o período de permanência estava a terminar.

2.2.2 Começo do Estágio coincidente com entrada de Residentes e Contratados

O estágio em FH teve início do mês de janeiro, o que coincidiu com a entrada de Residentes e Contratados. Apesar do contacto com os novos profissionais farmacêuticos do CHUC ter sido em certo ponto benéfico, devido à entajada por parte dos mesmos, ao mesmo tempo gerou alguma entropia, dada a quantidade de recém-chegados ser elevada, o que interferiu com o próprio estágio em certos setores.

2.3. Oportunidades

2.3.1 Apresentação de novos fármacos

Sendo o CHUC um Hospital Central e Universitário, é de extrema importância a implementação de novas terapêuticas inovadoras, sendo uma mais-valia para os doentes. Com isto, pude assistir a uma apresentação de novos fármacos adquirido pelo hospital. Tal permitiu conhecer todas as propriedades dos fármacos, as suas indicações e respetivo mecanismo de ação. Estas exposições são uma oportunidade para os profissionais de saúde ficarem a conhecer as novas terapêuticas instituídas e respetivos problemas que possam surgir das mesmas, permitindo o enriquecimento da sabedoria e desenvolvimento de competências dos envolvidos.

2.3.2 Serviço de Farmácia Hospitalar com muitas valências

Tratando-se o CHUC de um Hospital de elevadas valências, o SFH deve responder às suas necessidades. Como já mencionado, o SFH dos CHUC está dividido em vários setores. Cada setor tem funções e objetivos específicos. Juntos contribuem para o cumprimento do Circuito

do Medicamento (ANEXO 6) e para a correta utilização do medicamento, garantindo a segurança do doente e o bom funcionamento do Hospital.

2.3.3 Consulta Farmacêutica no Ambulatório do Hospital de Dia de Oncologia

O Hospital de Dia de Oncologia, Edifício de São Jerónimo, destina-se à administração de tratamentos de quimioterapia, bem como à cedência dos medicamentos em regime ambulatório oncológico. Aqui, os doentes têm oportunidade de contactar diretamente com o farmacêutico, o qual os informa sobre toda terapêutica instituída, instrui sobre a correta e segura administração do medicamento, assim como sobre os efeitos secundários mais comuns e como agir perante o aparecimento dos mesmos. No final da consulta, o farmacêutico garante que o doente compreendeu o que lhe foi explicado. Esta Consulta Farmacêutica demonstra ser uma oportunidade do crescimento e valorização do farmacêutico hospitalar, bem como uma vantagem para os doentes.

2.4. Ameaças

2.4.1 Falta de Farmacêuticos

Ao longo da minha passagem pelos variados setores do SFH, foi notável a falta de farmacêuticos. Tal traduz-se numa incapacidade de cumprir todos os objetivos dos farmacêuticos hospitalares, como por exemplo, a participação nas visitas médicas dos diferentes serviços do Hospital. Caso esse acompanhamento existisse, o papel do farmacêutico seria rever toda a terapêutica dos doentes e sugerir as alterações necessária. Essa ausência aumenta a probabilidade de existirem erros de medicação que comprometem a segurança e a saúde dos doentes.

2.4.2 Trabalho excessivo dos farmacêuticos tutores

Como supramencionado, em cada setor farmacêutico era atribuído um farmacêutico responsável por me orientar e ajudar na aprendizagem sobre o setor. Como consequência da falta de farmacêuticos, foi possível verificar uma carga excessiva de trabalho por parte dos farmacêuticos tutores, o que, em certos momentos, comprometeu a aprendizagem durante o Estágio. Além disso, o excesso de trabalho leva a uma exaustão dos farmacêuticos, podendo levar a défices de atenção e cansaço que podem prejudicar o trabalho desenvolvido pelos mesmos.

2.4.3 Profissão de Farmacêutico Hospitalar ameaçada

Ao longo de todo o estágio foi perceptível que certas profissões da área da saúde, em algumas áreas de atuação, podem ter uma função sobreponível à do farmacêutico. Deste modo, os farmacêuticos hospitalares devem-se impor quanto ao seu papel e importância. Caso contrário, a profissão fica ameaçada, podendo, em algumas áreas, ser substituída por outros profissionais de saúde.

2.4.4 Plano de Estudos do MICEF pouco desenvolvido na área Hospitalar

O plano de estudos do MICEF preza por formar profissionais capazes e de elevado prestígio. Não obstante, a passagem pela Farmácia Hospitalar do CHUC, demonstrou as lacunas que existem no ensino sobre a atuação do farmacêutico em meio hospitalar. Deste modo, a adaptação tornou-se mais atribulada do que o esperado, já que algumas vezes eram utilizados termos e conceitos que nunca tinham sido abordados em contexto acadêmico.

3. Conclusão

O Estágio em Farmácia Hospitalar no CHUC constituiu uma mais-valia na minha formação de futura farmacêutica. Sendo o MICEF um curso maioritariamente teórico, a observação da prática e a aplicação de conhecimentos permitiu enriquecer o desenvolvimento profissional.

O conhecimento das áreas de atuação do farmacêutico hospitalar num Hospital Central e de Referência como o CHUC, e sendo este o meu primeiro contacto com Farmácia Hospitalar, demonstrou ser uma agradável surpresa. O contacto com diferentes profissionais e a ajuda foram visíveis, permitindo um crescimento pessoal.

O Estágio nos CHUC possibilitou aprofundar conhecimentos obtidos no MICEF, assim como, obter novos conhecimentos sobre o funcionamento do Serviço de Farmácia Hospitalar. Os trabalhos realizados ao longo do estágio (ANEXO 7) fomentaram o espírito crítico e clínico.

Assim, com os dois meses passados nos CHUC, posso concluir que o farmacêutico hospitalar é indispensável para o correto funcionamento de todo o Hospital, sendo indispensável para o uso seguro, correto e consciente do medicamento. O farmacêutico hospitalar deve-se reafirmar e demonstrar as demais valências que possui, contribuindo para uma equipa de saúde multidisciplinar e capaz de dar resposta ao doente perante as suas necessidades.

Bibliografia

1. INFARMED - GABINETE JURÍDICO E CONTENCIOSO - DECRETO-LEI nº 44204, de 2 de Fevereiro de 1962. **Legislação Farmacêutica Compilada**. [s.d.]).
2. CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR - Manual de Farmácia Hospitalar. [s.d.]).
3. KENTON, Will; MURRY, Cierra; ARIEL, Courage - **SWOT Analysis: How To With Table and Example** atual. 2022. [Consult. 15 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.investopedia.com/terms/s/swot.asp>
4. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE – SNS** [Consult. 14 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/centro-hospitalar-e-universitario-de-coimbra-epe/>
5. CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO - **Regulamento Interno do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE** [Consult. 15 jan. 2023]. Disponível em: https://www.chuc.min-saude.pt/media/Regulamento_Interno/Regulamento_Interno_CHUC_-_Homologado_SES_2020.pdf
6. INFARMED - PROJETO de PROXIMIDADE Relatório
7. CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR - Manual de Farmácia Hospitalar. [s.d.]).

Anexo 3 - Exemplos de preparações observadas no setor de Radiofarmácia

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
^{99m} Tc- Myoview	2 administrações (14 millicurie [mCi] na 1ª administração e cerca de 30 mCi na segunda parte do exame)/ Intravenosa	Cintigrafia de Perfusão Cardíaca, como auxiliar no diagnóstico e localização da isquémia e/ou enfarte do miocárdio	Tetrofosmina; Cloreto de Estanho di- hidratado; Sulfosalicilato dissódico; D- gluconato de sódio; Hidrogeno carbonato de sódio; Azoto	16088529	Técnica de Cromatografia TLC (pureza radioquímica)	Prazo de estabilidade = 12h após marcação do radiofármaco. Conservar o radiofármaco marcado entre 2 a 8°C.
^{99m} Tc- Ceretek	I administração (20 mCi)/ Intravenosa	Cintigrafia de perfusão cerebral como diagnóstico de anomalia do fluxo sanguíneo cerebral regional (seguido de enfarte e outras patologias cerebrovasculares, epilepsia, doença de Alzheimer e outras formas de demência, acidente isquémico transitório, enxaqueca e tumores cerebrais	Exametazima; Cloreto de sódio; Cloreto de estanho	1593891	Técnica de Cromatografia TLC (pureza radioquímica)	Prazo de estabilidade = 30 minutos. Conservar o radiofármaco marcado a uma temperatura inferior a 25°C.
^{99m} Tc- Osteocis ^o	I administração (8,1-18,9 mCi) num adulto de 50 a 70 kg/ Intravenosa	Cintigrafia óssea para visualização de metástase tumoral no ósseo, osteomielite, fratura, fratura por stress, necrose avascular, osteoporose e avaliação da articulação protética.	Ácido oxidrónico; Cloreto de Estanho di- hidratado; Ácido Ascórbico; Cloreto de Sódio	-	Técnica de Cromatografia TLC (pureza radioquímica)	Prazo de estabilidade = 8 h. Conservar o radiofármaco marcado entre 2 e 8°C

Anexo 4 - Exemplos de preparações observadas na UMIV

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Técnica de controlo	Conservação e Validade
Nutrição Recém Nascido		Alimentação Parentérica		Ácidos aminados 10%, Água destilada, glucose a 30%, NaCl 3%, Heparina (30 UI), Fosfato Monopotássico 13,6%, Gluconato de Cálcio 10%, Sulfato Magnésio 20%, Oligoelementos Pediátricos, Vitaminas Hidrossolúveis, Lípidos 20%, Vitaminas Lipossolúveis (Aminoácidos + Glicose + Micronutrientes)	Controlo microbiológico	
Infliximab	3 mg/ kg de peso corporal/ 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e de 8 em 8 semanas nas seguintes / Perfusão Intravenosa	Artrite Reumatoide	Anticorpo monoclonal quimérico homem- murino, o qual se liga ao TNF alfa com elevada afinidade	Infliximab, Sacarose, Polissorbato 80, Fosfato monossódico mono-hidratado, Fosfato dissódico hepta-hidratado, soro fisiológico.	Controlo microbiológico	Até 34 dias, 2°C- 8°C.

Anexo 5 - Caso Clínico

Data Nascimento: 28/12/1975

Sexo: Feminino

Diagnóstico: Doença Renal Crónica Estádio III, Provável Nefrite Túbulo-Intersticial Crónica (NTI), Colite Ulcerosa, Litíase Biliar, Cefaleias tipo enxaqueca, Litíase Renal, Metrorragia

Exames Complementares

Bioquímica - Sangue

Glicose	98 mg/dL	60 - 109	100	98	93
Azoto Ureico	21.3 mg/dL	7.9 - 20.9	23.0	23.0	22.0
Creatinina (IDMS)	1.52 mg/dL	0.55 - 1.02	1.53	1.42	1.42
Uratos (Ác. Úrico)	7.7 mg/dL	2.6 - 6.0		6.8	
Sódio	139 mmol/L	136 - 146	139	141	
Potássio	4.7 mmol/L	3.5 - 5.1	5.6	4.7	
Cloro	105 mmol/L	101 - 109	107	107	
Proteínas Totais	7.0 g/dL	6.6 - 8.3			
Albumina	4.0 g/dL	3.5 - 5.2		4.0	
Calcio	8.8 mg/dL	8.8 - 10.6	8.2	8.9	
Osmolalidade	281 mOsm/kg	260 - 302	281	284	
Magnésio	1.9 mg/dL	1.9 - 2.5			
Fosfatos (P, Inorgânico)	2.6 mg/dL	2.5 - 4.5	2.4		
Desidrogenase Láctica (L.D.H)	151 U/L	< 247		202	
AST (GOT)	15 U/L	< 31	30	22	
ALT (GPT)	13 U/L	< 34	16	18	13
Fosfatase Alcalina	86 U/L	30 - 120		97	103
Gama GT	21 U/L	< 38	30	19	17
Bilirubina Total	0.5 mg/dL	0.2 - 1.2		0.7	
Colesterol Total	143 mg/dL	< 190			

Hemograma

Hemograma com leucograma

Leucócitos	8.8 x10 ⁹ /L	3.90-10.2	8.3	7.0	7.7
Neutrófilos	7.31 x10 ⁹ /L 82.8 %	1.50-7.70	5.91		
Linfócitos	1.10 x10 ⁹ /L 12.4 %	1.10-4.50	0.78		
Monócitos	0.34 x10 ⁹ /L 3.8 %	0.10-0.90	0.26		
Eosinófilos	0.06 x10 ⁹ /L 0.7 %	0.02-0.50	0.04		
Basófilos	0.03 x10 ⁹ /L 0.3 %	0.00-0.20	0.02		
Eritrócitos	4.18 x10 ¹² /L	4.0-5.2	4.38	4.21	4.28
Hemoglobina	13.3 g/dL	12.0-16.0	13.2	13.2	13.0
Hematócrito	38.9 %	36-46	40.1	39.0	39.0
Volume Corpuscular Medio	93.1 fL	80-100	91.6	92.6	91.1
Hemoglobina Corpuscular Media	31.8 pg	26-34	30.1	31.4	30.4
C.Hemoglobina Corpuscular Media	34.2 g/dL	31-37	32.9	33.8	33.3
Coefficiente Variação Eritrócitos	15.4 %	11.5-15.0	15.8	15.5	15.5
Plaquetas	201 x10 ⁹ /L	150-400	192	179	203
Volume Plaquetar Medio	11.6 fL	8.5-12.0	11.8	12.1	11.5
Plaquetocrito	0.23 %	0.20-0.45	0.23	0.22	0.23
Coefficiente Variação Plaquetas	15.1 %	9.0-17.0	15.5	15.3	14.2

Colesterol HDL	36 mg/dL	>60
	0.93 mmol	>1.55
Risco elevado:	< 40	
Índice Aterogénico	4.0	
Risco elevado:	> 5.0	
Colesterol LDL	86 mg/dL	<110
	2.23 mmol	<2.85
Ideal ou de baixo risco:	<100	
Triglicérides	153 mg/dL	43.8 - 195.1
	1.73 mmol/L	0.49-2.20
ACEITÁVEL ou de Risco moderado:	150-199	

Bioquímica - Urina 24 Horas

Tempo da Colheita de Urina	24	Horas
Volume da Urina	2100	mL
Proteínas		
Doseamento	68.5	mg/dL
Resultado /tempo	1438.5	mg/tempo
Fósforo		
Doseamento	23.9	mg/dL
	7.7	µmol/L
Resultado /tempo	502	mg/tempo
	162.1	mg/tempo
Uratos		
Doseamento	25.2	mg/dL
Resultado /tempo	529	mg/tempo
		250 - 750

Bioquímica - Sumária de Urina

Análise Sumária de Urina			
Características Físico-Químicas			
Cor	Amarelo		Amarelo
Aspecto	Limpida		Limpida
Densidade	1.012	1.010 - 1.030	1.010
pH	6.0	5.0 - 8.0	6.5
Glicose	Negativo		Negativo
Cetonas	Negativo		Negativo
Bilirubina	Negativo		Negativo
Urobilinogénio	0.2 mg/dL	0 - 0.2	0.2
Proteínas	30 mg/dL	0.0 - 20.0	70
Hemoglobina	1.00 mg/dL	0	0.00
Nitritos	Negativo		Negativo
Leucócitos	25 cel/L	0.0 - 25.0	300
Sedimento Urinário (Microscopia Digital)			
Células epiteliais de descamação	Algumas		Muitas
Células do tracto urinário superior	Não observadas		Não
Leucócitos	7 /campo	<2	21
Eritrócitos	6 /campo	<1	<1
Cilindros	Não observados		Não
Cristais	Não observados		Não

Interpretação:

- Alguns valores alterados devido à Doença Renal Crónica.
- Análises urinárias indicadoras de infeção no trato urinário - não foram feitas mais análises até à data, nem instituída qualquer terapêutica.
- A doente deslocou-se às urgências com metrorragia, sendo indicado Ácido Tranexámico em SOS. Foram realizados exames ao útero e vagina, nos quais não se verificaram alterações.

Tabela Terapêutica

Fármaco	Dose, Frequência, Via de admin	Observações
Messalazina		Descontinuado por estar contraindicado na DRC
Azatioprina	150 mg, id, oral	
Ramipril	5 mg, id, oral	
Citrato de Potássio	1080 mg, 2id, oral	
Sevelâmero	800 mg, id, oral	
Calcitriol	0,25 µg, 3/semana, oral	
Multivitaminas+ SaisMinerais + Ácido Fólico	Associação,id, oral	
PoliestirenoSulfato de Cálcio	20 g, 2id, oral	
Ácido Tranexâmico	500 mg, SOS, oral	
A doente controlava as enxaquecas com Ibuprofeno e Nimesulida, mas que atualmente está controlado sem a toma de AINES.		

Interações

Ramipril + Azatioprina: Sinergismo farmacodinâmico. Usar com precaução e monitorização. Risco de Neutropenia – deve-se trocar o ramipril por um antagonista dos recetores da angiotensina (ARA) tal como o Candesartan.

Ramipril + Citrato de Potássio: ramipril aumenta os níveis de citrato de potássio através da redução da velocidade de eliminação. Utilizar com precaução. Risco de hipercalémia.

Ramipril + Ibuprofeno: antagonismo farmacodinâmico. Co-administração pode levar a uma diminuição da função renal significativa. Os AINES podem diminuir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA. O mecanismo dessas interações provavelmente está relacionado à capacidade dos AINES de reduzir a síntese de prostaglandinas renais vasodilatadoras.

Orientação Terapêutica a prosseguir

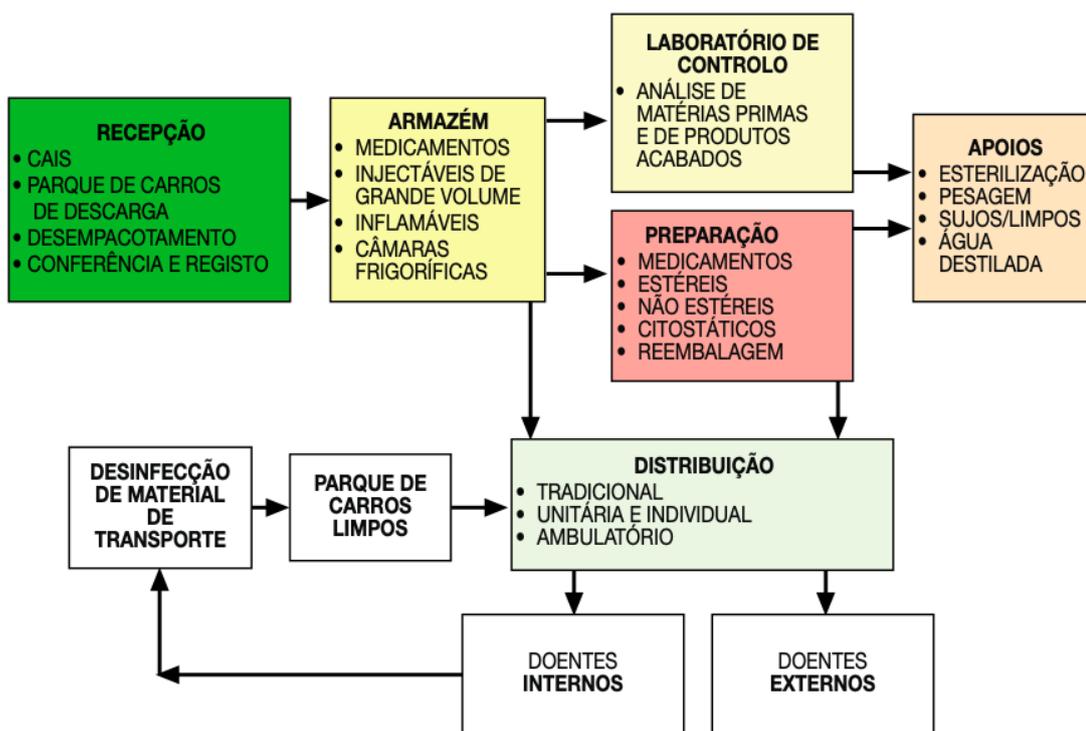
- A doente deve continuar a seguir a terapêutica instituída, já que não apresenta interações graves, nem contraindicações e tem os valores avaliados relativamente controlados (PA, Hemoglobina, lões, etc.).

- A doente deve continuar a ter cuidados na alimentação, nomeadamente na ingestão de potássio, devendo esta ser baixa, dada a interação que poderá existir com o ramipril.

- Considerar a troca de Ramipril por Candesartan, devido à interação do Ramipril com Azatioprina.

- A doente deve ser alertada para os perigos associados à toma de AINES, desde interações até ao facto de prejudicar a sua função renal.

Anexo 6 - Circuitos de medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos desde que entra no hospital até à sua chegada ao doente?



Anexo 7 - Projeto de Antipsicóticos

Fármaco	Ficha de Monitorização Farmacocinética
Haloperidol	https://drive.google.com/file/d/1_IDVobFoMgaBiZDScr2yuej7TYJzJp9N/view?usp=share_link
Paliperidona	https://drive.google.com/file/d/1x6f_a1d2CvLixrL7Jooxt90SXj4Mwtf/view?usp=share_link
Risperidona	https://drive.google.com/file/d/1bBwTqgbU0E-EBfySIRm2P8SKfT8kvpG/view?usp=share_link

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Estádio



Sob a Orientação de Dr. André Paiva

Lista de Abreviaturas

AOBP – *Automated office blood pressure*

CoQ10 – Coenzima Q10

FE – Farmácia Estádio

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O estágio curricular em Farmácia Comunitária faz parte do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), dando aos estagiários a oportunidade de aplicar e aprimorar os conhecimentos teóricos obtidos ao longo do percurso académico.

A Farmácia Comunitária desempenha um papel fundamental na prestação de cuidados de saúde à comunidade, representando o ponto de contacto mais próximo entre os utentes os farmacêuticos. Segundo Artigo 2º da Portaria n.º 1429/2007, do Decreto-Lei n.º 307/2007, os serviços que podem ser prestados numa Farmácia passam por administração de medicamentos, realização de testes rápidos de rastreio, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, Campanhas de Informação, entre outros.¹ Deste modo, estas estruturas são uma garantia de aproximação do utente à sua própria saúde: o facto de o utente não ter de obrigatoriamente se deslocar a um hospital para realizar rastreios a eventuais infeções e poder fazê-lo numa farmácia, muitas vezes mais próxima do seu local de residência, leva-o a aderir mais a este tipo de serviços, permitindo uma educação e promoção para a saúde.

O farmacêutico comunitário tem um papel preponderante na literacia em saúde, principalmente na área em que é mais especializado: o medicamento.² Assim, o farmacêutico comunitário é responsável por garantir que os utentes recebem o medicamento certo, na dose certa e com as orientações adequadas sobre o seu uso, posologia e possíveis efeitos secundários, verificando sempre qualquer problema relacionado com a medicação, garantindo a segurança do utente.

O meu estágio curricular decorreu entre os dias 1 de março e 4 de julho de 2023, na Farmácia Estádio (FE) em Coimbra, sob a orientação do Dr. André Paiva, Farmacêutico Substituto da FE. Ao longo do estágio foi possível também contar com a ajuda da Direção Técnica, Dra. Ana Isabel Rebelo, e restante equipa técnica da farmácia, que enriqueceu os meus conhecimentos, sendo imprescindíveis para o cumprimento do plano de estágio e a minha correta formação.

O presente relatório pretende demonstrar a experiência que obtive na realização do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária na FE. Para tal, recorri a uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), um método de planeamento estruturado que permite identificar as forças, oportunidades, fatores internos ou externos, favoráveis ou desfavoráveis para atingir um determinado objetivo.³ (ANEXO I)

1.1. Farmácia Estádio

Com o mote “servir com proximidade, profissionalismo e ética todos os seus utentes, fazendo do conselho a sua maior diferenciação”, a Farmácia Estádio (FE) conta com mais de 70 anos de história.⁴ Tendo uma equipa multidisciplinar, a FE tem a capacidade de prestar vários serviços de saúde, garantido a sua promoção, a prevenção de doenças e o uso racional de medicamentos, melhorando a qualidade de vida dos utentes que por ela passam e da população em geral.

2. Análise SWOT

2.1. Forças

2.1.1 Espírito de Equipa e Entreaajuda

A minha experiência positiva no estágio em Farmácia Comunitária na FE deve-se muito à equipa motivada e sempre pronta a ajudar. A equipa da FE caracteriza-se pela boa comunicação, onde foi notória a capacidade de detetar falhas que ocorriam e corrigi-las de forma construtiva e respeitosa. O trabalho em equipa foi visível, resultando num fluxo de trabalho eficiente e capaz de encontrar soluções para qualquer problema que surgia. Toda a equipa demonstrou-se sempre disponível para esclarecer qualquer dúvida que surgia, capaz de fazer críticas construtivas, facilitando assim a minha evolução e preparando-me sempre para ser uma melhor profissional de saúde. Toda a equipa foi um grande apoio para mim, capazes de oferecer recursos e partilhar conhecimentos, com empatia e compreensão das minhas necessidades e preocupações. Tal era também visível não só comigo, mas entre todos os membros da equipa.

Na FE foi possível observar uma boa equipa de trabalho, construída com base em comunicação, colaboração, apoio mútuo e aprendizagem contínua.

2.1.2 Confiança nos Estagiários

A confiança que a equipa da FE deposita nos estagiários é um aspeto fundamental para o sucesso e desenvolvimento profissional dos mesmos. Ao longo de todo o estágio senti-me apoiada e motivada a desenvolver as minhas competências. Atribuíram-me responsabilidades que me fizeram sentir autónoma e desafiada, permitindo desenvolver confiança nas minhas capacidades e sentir-me valorizada enquanto estagiária. Foi possível envolver-me em atividades dinamizadas pela Farmácia, como a realização de Rastreios Cardiovasculares à população e atividades de promoção da saúde através, por exemplo, da realização de uma caminhada de

celebração do Dia Mundial da Asma, que teve o objetivo de sensibilizar a população à prática de exercício físico controlado, independentemente da patologia. Tal demonstrou, por parte da equipa, confiança no meu trabalho.

Os desafios inerentes ao estágio em Farmácia Comunitária tornaram-se mais fáceis de ultrapassar, devido também à transparência e informações sobre as responsabilidades e objetivos do estágio que a equipa me transmitiu. Deste modo foi-me possível compreender de forma clara o que era esperado de mim.

2.1.3 Plano de Estágio

O estágio curricular em Farmácia Comunitária na FE encontra-se planeado por etapas de forma que o crescimento seja gradual.

No primeiro dia fui acolhida pela Diretora Técnica, Dra. Ana Isabel, que me apresentou o Manual de Qualidade da FE, passando-me os valores e objetivos da mesma e elucidando sobre o meu papel enquanto estagiária. Numa primeira fase, estive mais presente no trabalho de *backoffice*, onde foi possível dar entrada de encomendas, realizar o controlo das entradas e saídas dos medicamentos considerados psicotrópicos (como previsto na Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho)⁵, entre outros. Deste modo, foi possível relacionar os princípios ativos com as marcas dos medicamentos e relembrar o funcionamento do programa SIFARMA®. Posteriormente comecei a contactar com o processo de Preparação Individualizada de Medicação (PIM), o que me permitiu consolidar os conhecimentos acerca de patologias e medicação associada, relembrando a importância deste serviço perante os utentes polimedicados. Mais tarde também participei de forma ativa nas medições de colesterol total, glicémia e tensão dos utentes, sendo este o primeiro contacto que tive diretamente com os mesmos.

Ao longo da fase inicial fui assistindo a atendimentos, sendo que me foram explicadas todas as funções que o programa SIFARMA® poderia ter durante um atendimento. Cerca de um mês depois de iniciar o estágio foi-me dada autonomia para iniciar o atendimento sozinha.

Considero que o planeamento do estágio foi benéfico para a minha formação e desenvolvimento profissional, pois fui participando na atividade da FE de forma gradual, o que me deu mais confiança nas fases posteriores e principalmente na fase de atendimento.

2.1.4 Formações Complementares

No decorrer do estágio, vários delegados comerciais visitaram a farmácia no sentido de promover a sua marca e/ou produto. Deste modo, assisti a várias formações relacionadas com os produtos da marca às quais os delegados pertenciam, principalmente no ramo da

Cosmética. Além de permitirem conhecer melhor o que a marca tinha no mercado, nas formações foram dados detalhes sobre cada produto, quais as indicações, posologia e como aconselhá-los.

Assim, estas Formações Complementares demonstraram ser bastante úteis no momento de atendimento, pois como passei a conhecer os produtos das marcas na sua totalidade, tornou-se mais fácil recomendar o produto certo para a finalidade que o utente pretendia.

2.1.5 Farmácia com vários Serviços

Segundo o Artigo n.º 36 do Decreto-Lei n.º 307/2007, “As farmácias podem prestar serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes(...)”.⁶ A FE destaca-se pela panóplia de Serviços Farmacêuticos que oferece: medição de parâmetros bioquímicos (colesterol total e glicémia), avaliação da pressão arterial, preparação de medicamentos manipulados, preparação individualizada da medicação, administração de vacinas, testes de diagnóstico (como o Teste Rápido de Detecção de Antígeno do SARS-CoV-2), programa de troca de seringas, entre outros. De todos estes, destaco a avaliação de parâmetros bioquímicos e de pressão arterial e a preparação individualizada de medicamentos.

Como já mencionado, numa fase ainda inicial do meu estágio, contactei com a preparação individualizada de medicamentos (PIM). Este serviço tem como objetivo organizar a medicação para determinado utente, indicando o dia e a hora em que cada medicamento deve ser administrado. Na FE, dado o elevado número de utentes que usufrui deste serviço, é utilizado um *robot* de Sistema Automático de Dispensa (ANEXO II) que sela a medicação em saquetas individuais devidamente identificadas e com todas as informações relevantes (ANEXO III). O contacto com este serviço permitiu-me ver a automatização do PIM, bem como a familiarização com vários medicamentos, facilitando o posterior conhecimento dos mesmos na fase de atendimento.

A medição de parâmetros bioquímicos e da pressão arterial fez também parte de todo o meu estágio. Numa fase inicial foi-me dada uma formação onde aprendi como fazer cada medição e a forma mais correta de abordar e dialogar com o utente. Também me foi dado a conhecer um método de medição de pressão arterial que até então desconhecia, a “*Automated Office Blood Pressure*” (AOBP). Este tipo de medição utiliza um dispositivo programado e automático, que permite a medição da pressão arterial durante 10 minutos, nos quais 5 minutos são para o utente repousar, e os restantes 5 minutos para realizar 3 medições de pressão arterial intervaladas por um minuto de descanso, fazendo no final a média das mesmas. Este processo é realizado na ausência do farmacêutico, eliminando o “erro da bata branca”.

Assim sendo, estes serviços farmacêuticos permitiram-me um primeiro contacto com o utente, consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico e conhecer novos métodos de realização dos vários Serviços Farmacêuticos.

O facto da FE prestar vários serviços aos utentes, permitiu que o meu estágio fosse dinâmico, motivando-me mais a aprender.

2.2. Fraquezas

2.2.1 Proximidade dos Balcões de Atendimento

Um ponto que influenciou negativamente o meu estágio foi o facto de os balcões de atendimento estarem muito próximos uns dos outros. Além de retirar privacidade ao atendimento, por vezes tornava-se difícil perceber o que o utente estava a transmitir e vice-versa.

Deste modo sentia necessidade de solicitar várias vezes ao utente que repetisse a questão e o mesmo também sentia dificuldade em compreender as informações por mim transmitidas. Por vezes o utente também não se sentia confortável em exprimir todas as suas dúvidas, o que que dificultava o atendimento, já que não era possível realizar um aconselhamento completo em certas situações por constrangimento do utente.

2.3. Oportunidades

2.3.1 Equipa ativa com ideias inovadoras

A equipa da FE procura sempre novas formas de aproximar o utente à farmácia. Ao longo do meu estágio foi possível observar e participar na realização de dinâmicas como a caminhada supramencionada, rastreios cardiovasculares, entre outros. Deste modo, a equipa da FE demonstrou ser bastante ativa, contribuindo para que o estágio fosse mais dinâmico e completo, tornando-me apta para desafios futuros.

2.3.2 Programa de Acompanhamento de Utentes

A FE integra o programa *Ezfy*, uma plataforma com vários programas customizados de acompanhamento do utente que promove a efetividade e segurança das terapêuticas farmacológicas instituídas.⁷ Um exemplo de um programa *Ezfy* é o programa Porta Aberta, que consiste num “Serviço de Indicação Farmacêutica e *Follow-up*, que visa promover a resolução de um problema de saúde apresentado, agudo ou não agudo, tendo em conta o domínio e intervenção farmacêutica”.⁸ Tal demonstrou ser muito benéfico durante o meu

estágio, pois tinha a oportunidade de contactar o utente e questionar se o seu problema de saúde tinha ficado resolvido, tendo um *feedback* do aconselhamento que tinha feito.

A existência deste serviço na FE permitiu-me sentir uma maior proximidade com os utentes, uma vez que, com uma simples chamada a questionar se tudo estava a correr como previsto, conseguia contribuir para a educação em saúde dos utentes e até mesmo para a melhoria da sua qualidade de vida.

2.4. Ameaças

2.4.1 Medicamentos Esgotados

Durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária deparei-me com vários medicamentos que, por diversas razões, se encontravam esgotados. Tal fator tornou-se num desafio, uma vez que era muitas vezes complicado explicar ao utente que a situação não estava sob o nosso controlo. Apesar de tentar fornecer alternativas ou soluções, muitas das vezes não eram imediatas, já que o utente teria de contactar o médico para proceder a alterações da medicação. Estas situações geraram alguns momentos desagradáveis em atendimentos, pois os utentes ficavam bastante preocupados com a possibilidade de não ter medicação disponível.

Assim, perante esta situação foi muitas vezes difícil dar uma justificação ao utente e gerir a situação da melhor forma, porque a informação sobre a razão de o medicamento estar esgotado era escassa.

2.4.2 Plano Curricular com Falhas

Apesar do extenso Plano Curricular do MICEF, naturalmente quando se ingressa no mundo do trabalho podemos sentir dificuldades em algumas áreas.

No estágio curricular em Farmácia Comunitária senti uma falta de preparação perante os medicamentos de uso veterinário. Embora a unidade curricular “Preparações de Uso Veterinário” conste no Plano Curricular, a mesma demonstrou ser insuficiente para me sentir preparada para o aconselhamento veterinário e para decifrar receituário veterinário. Muitas vezes, quando os utentes questionavam para que servia certo medicamento veterinário, tive de recorrer a plataformas de apoio ou a membros da equipa da FE para me auxiliar no atendimento e responder a todas as dúvidas do utente.

Além do mencionado, o pouco contacto com o programa SIFARMA® ao longo do percurso académico foi notório no estágio curricular. Ainda que na unidade curricular de Organização e Gestão Farmacêutica tenhamos algum contacto com o SIFARMA®, as respetivas aulas são

leccionadas no 4º ano e não temos acesso ao programa fora desse contexto. Assim, no estágio curricular em Farmácia Comunitária o que ainda me recordava sobre o funcionamento do SIFARMA® era insuficiente, sendo necessário um período de adaptação ao programa.

3. Casos Práticos

Com o decorrer do estágio deparei-me com vários casos que necessitaram de mais atenção e aconselhamento. De seguida estão apresentados cinco casos práticos que aconteceram em contexto de atendimento, os quais evidenciaram o impacto do farmacêutico na vida dos utentes e da sociedade no geral.

Caso Prático 1

R.F, uma rapariga de 22 anos, dirigiu-se à farmácia queixando-se do aparecimento espontâneo de uma alergia no lado direito da face. Eram visíveis algumas vesículas pequenas e vermelhidão. A utente queixou-se de rubor aquando do aparecimento da mesma. Após analisar a situação, questionei a utente se tinha alterado algo na sua rotina ao que a mesma respondeu negativamente. Sem alarmar a utente, expliquei que poderia ser apenas uma alergia, uma situação de eczema ou uma infeção mais grave. A utente solicitou aconselhamento para melhoria dos sintomas, afirmando que se não melhorasse iria ao médico.

Deste modo, aconselhei um anti-histamínico oral HI de 2ª geração, não sedativo, a Cetirizina 10mg, indicando a posologia (1 comprimido por dia). Além disso, aconselhei também o Ducray Dexyane Med®, um dispositivo médico à base de Hydroxidecine® e enoxolona, indicado para situações de eczema, ajudando a acalmar a comichão e irritação da pele. A escolha deste creme passou principalmente pelo facto de não possuir na sua composição cortisona, perfume nem parabens. Indiquei que deveria fazer aplicação local uma a duas vezes por dia. Sugeri também o uso de protetor solar com SPF 50+.

Durante o processo e após o consentimento da utente, inscrevi a utente no programa Porta Aberta da plataforma Ezfy para posteriormente contactar a mesma e perceber a evolução da situação. Após 4 dias contactei R.F fazendo-lhe algumas questões (ANEXO IV). A utente afirmou que a situação ficou totalmente resolvida após três aplicações do creme indicado e da toma do anti-histamínico.

Caso Prático 2

S.B, uma senhora de 64 anos dirigiu-se à farmácia para levantar a sua medicação habitual. Em conversações com a utente, esta acabou por se queixar de dores musculares. Verifiquei

que a utente estava a tomar Atorvastatina 20mg e de imediato questionei se sentia essas dores antes de iniciar a toma do respetivo medicamento, uma vez que a miopatia é um efeito secundário muito comum das estatinas. A utente afirmou que as dores apareceram aquando do início da toma a estatina e queria alguma solução para melhorar as dores. Após consulta de alguma bibliografia aconselhei a toma de coenzima q10 (CoQ₁₀), Q10 Forte® 30mg, 1 cápsula por dia após a refeição, para a melhoria dos sintomas, realçando a importância de relatar ao médico que sentia dores musculares. Este aconselhamento baseou-se no facto de as estatinas diminuírem a CoQ₁₀ presente no sangue e nos tecidos, sendo esta essencial para o funcionamento mitocondrial e produção de energia celular. Deste modo, a depleção da CoQ₁₀ e consequente disfunção mitocondrial pode ser uma das razões para as estatinas provocarem dores musculares.⁹

Para melhorar o acompanhamento da utente, inscrevi a mesma no programa Porta Aberta da plataforma *Ezfy*. Passados 10 dias telefonei à utente a qual afirmou que os seus sintomas tinham melhorado, sentindo-se com menos dores. Não obstante do mencionado, lembrei a utente que era de extrema importância deixar o médico ocorrente da situação, para que o mesmo pudesse avaliar a medicação, como por exemplo baixar a dose da Atorvastatina. Expliquei que, apesar de se sentir melhor, a coenzima q10 estava apenas a aliviar as dores musculares, podendo não estar a tratar a sua origem. S.B afirmou que iria informar o médico da situação e que até lá iria continuar a toma da Q10 Forte 30mg.

Caso Prático 3

J.D, um senhor de 88 anos deslocou-se à farmácia com queixas de obstipação. O senhor levava consigo o receituário com a sua medicação habitual. Após análise do mesmo, pude averiguar que o utente tinha hipertensão arterial, dislipidémia e diabetes. Deste modo, aconselhei ao utente um laxante osmótico, explicando que a toma do mesmo aumentaria a absorção de água no intestino, deixando as fezes mais moles e, portanto, facilitando a sua passagem pelo reto. Mostrei ao utente as várias formas farmacêuticas disponíveis, sendo que este optou pelo Laevolac Ameixa® na forma de xarope. Consultei o documento com o Resumo das Características do Medicamento para verificar se o mesmo era apto para diabéticos, podendo confirmar que os açúcares contidos no xarope não provocam aumento dos níveis de glicémia. Assim, indiquei que inicialmente o utente poderia tomar 30mL por dia, podendo dividir a dose em 15mL antes do pequeno-almoço e 15mL antes do almoço. Expliquei que quando sentisse que o efeito regulador do trânsito intestinal fosse persistente durante vários dias, poderia passar a tomar cerca de 7,5 a 15mL por dia e posteriormente alternar de

2 em 2 dias ou de 3 em 3 dias. Depois alertei o utente que caso sentisse desconforto abdominal ou cólicas poderia reduzir a dose. Por fim, explicitizei que o efeito deste laxante não seria imediato, mas que seria indicado para o utente já que, além de apto para diabéticos, este tipo de laxante não provoca habituação.

Além de medidas farmacológicas, aconselhei o utente a beber muita água, realizar uma alimentação rica em fibras e a realizar caminhadas como prática de exercício físico.

Para concluir questionei o utente se tinha alguma dúvida, o qual respondeu negativamente.

Caso Prático 4

Uma senhora de 52 anos deslocou-se à farmácia com o objetivo de medir a pressão arterial e os parâmetros bioquímicos (glicémia e colesterol total). A utente apresentava um valor de colesterol total de 210mg/dL, estando ligeiramente acima do valor de referência (<190mg/dL). Alertei a utente para a situação, sugerindo a prática de exercício físico e cuidados na alimentação. A senhora inteirou que tinha feito análises recentemente e que o médico tinha prescrito uma estatina, no entanto tinha medo de iniciar a toma devido aos efeitos secundários que poderia sentir. Deste modo aconselhei a toma de um suplemento, o Arterin® Colesterol, o qual é constituído por Laranja Bergamota, Vitamina C, Alcachofra e Esteróis Vegetais, como o Arroz Vermelho. Os esteróis vegetais possuem uma estrutura semelhante ao colesterol, atuando na redução da absorção do colesterol no intestino, promovendo uma eliminação do colesterol nas fezes e uma menor absorção para a corrente sanguínea (ANEXO V), contribuindo assim para a redução do colesterol total e colesterol LDL. Indiquei que deveria tomar 1 comprimido preferencialmente à noite.

Por fim realcei a importância de ir controlando os valores do colesterol para perceber se o suplemento estaria a fazer o efeito desejado, já que é menos potente do que as estatinas. Salientei ainda que deveria informar o médico sobre a decisão de não tomar a estatina para que este pudesse igualmente acompanhar a situação da utente.

Caso Prático 5

Uma senhora de 32 anos dirigiu-se à farmácia queixando-se que a sua filha de 2 meses sentia muitas cólicas. Questionei se a bebé fazia uma alimentação exclusivamente proveniente da amamentação, ou se bebia leite de fórmula. A utente respondeu que amamentava a bebé e também lhe dava leite de fórmula, nomeadamente o NAN® Optipro 1.

Posto isto, aconselhei a senhora a dar à sua filha um leite específico anticólicas, o NAN® Expertpro AC. Além disso indiquei também o uso de uma tetina anticólicas, já que estas

permitem que o ar durante a sucção seja conduzido para o biberão e não para a barriga do bebé, diminuindo assim as cólicas.

A utente transmitiu que iria falar com o pediatra para confirmar se poderia fazer as alterações. Mais tarde voltou levando os produtos aconselhados e agradecendo pela ajuda.

4. Conclusão

O estágio em Farmácia Comunitária na FE foi uma experiência valiosa e transformadora. Foi possível aplicar os conhecimentos que obtive ao longo do curso, desenvolver capacidades essenciais e viver a realidade de um Farmacêutico Comunitário.

Durante o estágio pude interagir diretamente com os utentes, tendo um papel ativo na prestação de cuidados de saúde, melhorando a minha capacidade de comunicação. A confiança que a equipa da FE depositou em mim foi fundamental para o meu crescimento e desenvolvimento profissional. A programação do estágio forneceu-me responsabilidades de forma gradual, incluindo-me nas atividades da equipa sempre com o suporte necessário, o que me permitiu adquirir confiança nas minhas capacidades.

Com o término do estágio curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia Estádio sinto-me preparada para ingressar na profissão farmacêutica, com conhecimentos atualizados e uma melhor compreensão do papel do farmacêutico comunitário na sociedade. Esta parte do meu percurso académico demonstrou ser crucial para me tornar uma farmacêutica competente e com vista a promoção da saúde e o uso racional do medicamento.

Bibliografia

1. INFARMED -GABINETE JURÍDICO E CONTENCIOSO 23-A3 - **Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro.**
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** [Consult. 26 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria>.
3. WEHRICH, Heinz - The TOWS Matrix A Tool for Situational Analysis.
4. FARMÁCIA ESTÁDIO - **Quem Somos | Farmácia Estádio** [Consult. 26 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.farmaciaestadio.pt/quem-somos.html>
5. INFARMED - GABINETE JURÍDICO E CONTENCIOSO - **Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho.**
6. INFARMED - GABINETE JURÍDICO E CONTENCIOSO - Legislação Farmacêutica Compilada Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto.
7. EZFY - **Quem somos - Ezfy** [Consult. 6 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ezfy.eu/quem-somos>
8. EZFY - **Porta Aberta - Ezfy** [Consult. 6 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ezfy.eu/porta-aberta>
9. E. RAIZNER, Albert - Coenzyme Q10. **METHODIST DEBAKEY CARDIOVASC J.** 2019).
10. ARTERIN - **Arterin® COLESTEROL** [Consult. 8 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.arterin.pt/product/arterin-colesterol>

Anexos

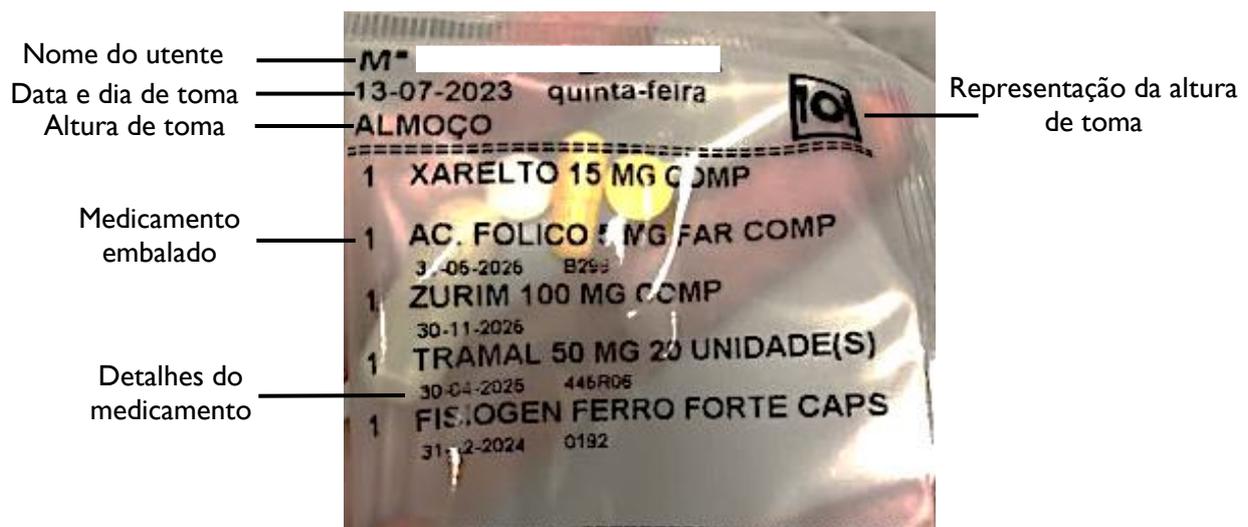
Anexo I - Análise SWOT

Forças	Fraquezas
<ul style="list-style-type: none">• Espírito de Equipa e Entreajuda.• Confiança nos Estagiários.• Plano de Estágio.• Formações Complementares.• Farmácia com vários Serviços.	<ul style="list-style-type: none">• Proximidade dos balcões de atendimento.
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Equipa ativa e com ideias inovadoras.• Programas de acompanhamento dos Utentes.	<ul style="list-style-type: none">• Medicamentos Esgotados.• Plano Curricular com Falhas.• Pouco contacto com o programa SIFARMA® durante o percurso académico.

Anexo II - Robot de Sistema Automático de Dispensa da FE



Anexo III - Saquetas seladas do PIM



Anexo IV - Relatório Ezfy do acompanhamento de RF

Survey Form Name	[Redacted]	Programa	Ezfy // Porta Aberta
Acompanhamento	[Redacted]	Created By	Farmácia Estádio, 12/06/2023, 11:54
Survey Invitation	Ezfy // Porta Aberta - 1º Acompanhamento	Medicamento	Cetirizina Bluepharma 10 mg 20 x Comprimido revestido por película
Account	[Redacted]	Last Modified By	Farmácia Estádio, 12/06/2023, 11:54
Nome do Formulário	Ezfy // Porta Aberta: 1º Contacto de Acompanhamento		
Data	12/06/2023		

Survey Answers

A. Desde o último contacto, como evoluíram os sintomas do utente?

Resposta **Melhoraram**
Created Date 12/06/2023
Acompanhamento [Redacted]

B. O utente está a fazer o tratamento que lhe foi recomendado?

Resposta **Começou, mas suspendeu**
Created Date 12/06/2023
Acompanhamento [Redacted]

B.1. Por que é que deixou / não começou o tratamento?

Resposta **Por iniciativa própria**
Created Date 12/06/2023
Acompanhamento [Redacted]

B.2. Qual a razão?

Resposta **Resolução total dos sintomas**
Created Date 12/06/2023
Acompanhamento [Redacted]

D. Desde o último contacto, o utente teve consulta médica para avaliação da sintomatologia em causa?

Resposta **Não**
Created Date 12/06/2023
Acompanhamento [Redacted]

G. Foi feita avaliação de parâmetros?

Resposta **Não**
Created Date 12/06/2023
Acompanhamento [Redacted]

H. Intervenções Farmacêuticas Realizadas:

Resposta **Aconselhamento de medidas não farmacológicas**
Created Date [REDACTED]

Acompanhamento [REDACTED]

H. Intervenções Farmacêuticas Realizadas:

Resposta **Promoção da toma correta (i.e., momento e condições da toma, ensino da técnica de utilização de dispositivos médicos)**
Created Date **12/06/2023**
Acompanhamento [REDACTED]

H. Intervenções Farmacêuticas Realizadas:

Resposta **Esclarecimento de dúvidas sobre sintomatologia**
Created Date **12/06/2023**
Acompanhamento [REDACTED]

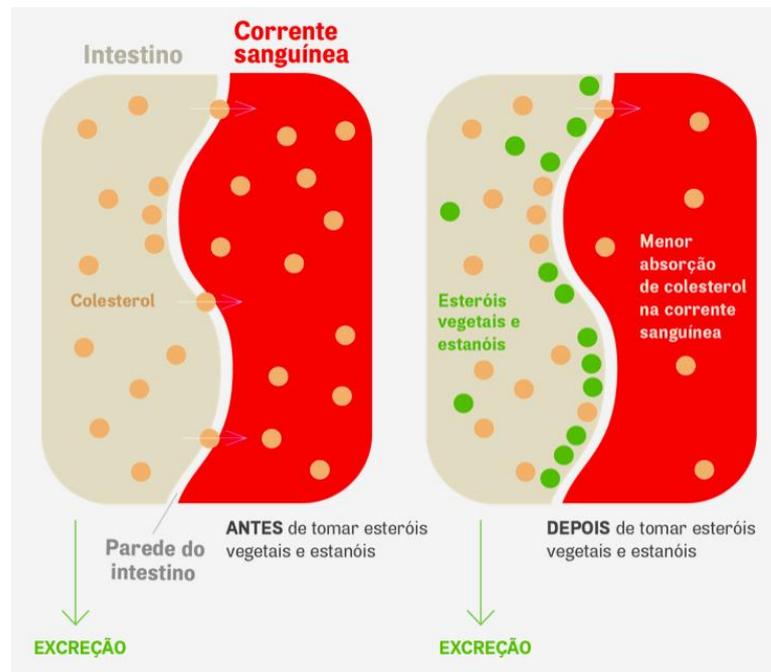
H. Intervenções Farmacêuticas Realizadas:

Resposta **Esclarecimento de dúvidas sobre medicação**
Created Date **12/06/2023**
Acompanhamento [REDACTED]

I. Encaminhamentos Efetuados:

Resposta **Nenhum**
Created Date **12/06/2023**
Acompanhamento [REDACTED]

Anexo V - Modo de atuação do Arterin® Colesterol¹⁰



Parte III

Monografia

“Avanços na terapia da Esclerose Múltipla com
Anticorpos Monoclonais”

Resumo

Ao longo dos anos tem sido feito um grande avanço na compreensão da fisiopatologia da esclerose múltipla (EM), no sentido de melhorar a qualidade de vida dos doentes que sofrem com esta doença. Os anticorpos monoclonais (mAb) são uma classe de medicamentos utilizados no tratamento da esclerose múltipla atuando através do bloqueio do sistema imunológico, impedindo a degradação da mielina, a camada protetora das células nervosas. Deste modo, são capazes de reduzir a inflamação e os danos nos neurónios, melhorando os sintomas da EM e atrasando a progressão da mesma. Os avanços na tecnologia dos mAb tem permitido que haja um tratamento da EM mais direcionado, com menos efeitos secundários. Tais fatores tem dado esperança aos doentes, ajudando que estes tenham uma melhor qualidade de vida. Este trabalho reúne a terapia atualmente disponível com base em anticorpos monoclonais assim como dá uma perspetiva das novas moléculas que estão em fase III dos ensaios clínicos.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, anticorpos monoclonais, terapia, moléculas, tratamento.

Abstract

Over the years, there has been a great deal of progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis (MS), to improve the quality of life of patients who suffer from this disease. Monoclonal antibodies (mAbs) are a class of drugs used in the treatment of MS. They act by blocking the immune system, preventing the degradation of myelin, the protective layer of nerve cells. In this way, they can reduce inflammation and damage to neurons, improving MS symptoms and delaying disease progression. Advances in mAb technology have allowed a more targeted treatment of MS with fewer side effects. These have given patients hope, helping them have a better life quality. This work combines the currently available therapy based on monoclonal antibodies and an overview of new molecules in phase III clinical trials.

Keywords: Multiple sclerosis, monoclonal antibodies, therapy, molecules, treatment.

Lista de Abreviaturas

BHE – Barreira hematoencefálica

BTK – Tirosina quinase de Bruton

CIS – Síndrome clinicamente isolado

EBV – Vírus Epstein-Barr

EM – Esclerose múltipla

EMA – Agência europeia do medicamento

EMPP – Esclerose múltipla primária progressiva

EMPR – Esclerose múltipla primária recidivante

EMRR – Esclerose múltipla recidivante remitente

EMSP – Esclerose múltipla secundária progressiva

EUA – Estados unidos da américa

FC – Fragmento cristalizável

FDA – Food and drug administration

IL-2R – Recetor da interleucina 2

IMC – Índice de massa corporal

IV – Intravenosa

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LMP – Leucoencefalopatia multifocal progressiva

LPS – Lipopolissacarídeo

RM – Ressonância magnética

SIP – Recetor da esfingosina-1-fosfato

VCAM-1 – Molécula de adesão celular vascular-1

VJC – Vírus JC

mAb(s) – Anticorpo(s) monoclonal(ais)

MadCam-1 – Molécula de adesão celular da adressina da mucosa -1

MS – Multiple sclerosis

NK – Natural killer

QALY – Anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês *Quality-adjusted life years*)

Índice de Figuras

Figura 1 - Mecanismos de Desmielinização ¹¹	44
Figura 2 - Ressonância Eletromagnética da substância branca em pacientes com Esclerose Múltipla ³⁰	47
Figura 3 - Epidemiologia da Esclerose Múltipla ¹	48
Figura 4 - Estrutura de um Anticorpo Monoclonal ⁴¹	51
Figura 5 - Mecanismo de ação do natalizumab ⁵⁶	54
Figura 6 - Mecanismo de ação do alemtuzumab ⁶⁹	56
Figura 7 - Mecanismo de ação do rituximab ⁸⁹	58
Figura 8 - Mecanismo de ação do ocrelizumab ⁹⁴	58
Figura 9 - Local de ligação do ofatumumab ⁹⁷	59
Figura 10 - Comparação entre um mAb não produzido por glicoengenharia com o ublituximab ¹⁰⁶	60
Figura 11 - Local de ligação do ofatumumab comparado com outros mAb anti-CD20 ¹⁰²	60

I. Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica do sistema nervoso central que afeta milhões de pessoas em todo o mundo.¹ É caracterizada pela inflamação e danos à mielina, a camada protetora que envolve as fibras nervosas, resultando numa ampla variedade de sintomas neurológicos.² Ao longo das últimas décadas, foram feitos avanços significativos no desenvolvimento de tratamentos para a EM, incluindo o uso de anticorpos monoclonais.

Os anticorpos monoclonais (mAbs) são uma classe de medicamentos idealizados para se ligarem a alvos específicos no organismo, como proteínas ou células envolvidas na resposta imunológica.³ No contexto do tratamento da EM, os anticorpos monoclonais têm como objetivo principal reduzir a inflamação e suprimir a atividade imunológica desregulada que desempenha um papel crucial na progressão da doença.⁴ Estes medicamentos são administrados por via intravenosa ou por injeção subcutânea e têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, alcançando diretamente o sistema nervoso central.

Têm sido desenvolvidos diferentes anticorpos monoclonais para o tratamento da EM, cada um com mecanismos de ação distintos. Alguns destes medicamentos atuam através da inibição da atividade das células imunes, reduzindo a resposta inflamatória e diminuindo a recorrência de surtos da doença. Outros, visam bloquear a interação entre células imunológicas e moléculas de adesão, impedindo a migração dessas células para o sistema nervoso central e, assim, limitando a inflamação e a lesão da mielina.⁵

Embora os anticorpos monoclonais tenham trazido avanços significativos no tratamento da EM, é importante realçar que cada medicamento possui eficácia, efeitos secundários e perfis de segurança específicos. A escolha do medicamento adequado para cada paciente é baseada em vários fatores, incluindo a gravidade da doença, o perfil de efeitos colaterais e as preferências individuais.⁵

Atualmente existem 6 anticorpos monoclonais aprovados pela FDA para o tratamento da esclerose múltipla (natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, ofatumumab, rituximab e ublituximab) e 5 aprovados pela EMA (os mencionados excetuando o rituximab).^{6:7}

Nesta era de avanços terapêuticos, os anticorpos monoclonais têm se mostrado promissores no controlo da atividade inflamatória da EM, oferecendo novas perspectivas para o tratamento e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Com a investigação em curso e o desenvolvimento contínuo de novos medicamentos, espera-se que a utilização dos anticorpos monoclonais continue a evoluir, proporcionando novas estratégias para o controlo desta complexa doença neuro-imunológica.²

2. Esclerose Múltipla

2.1. Definição

A Esclerose Múltipla é uma doença inflamatória e autoimune caracterizada por desmielinização e neurodegeneração do Sistema Nervoso Central (SNC). A EM afeta indivíduos que apresentam múltiplas “cicatrizes” em várias zonas do cérebro e da medula espinal. Com uma apresentação heterogénea, a EM apresenta sintomas comuns tais como distúrbios visuais, perda de equilíbrio e coordenação, dor, fraqueza, fadiga e paralisia, entre outros.⁸

Em 90% dos casos, a doença manifesta-se através de um episódio agudo, indicando lesão da medula espinal (em 50%), do nervo ótico (25%) ou do tronco cerebral (15%).⁹

2.2. Fisiopatologia

A desmielinização característica da EM origina lesões denominadas de placas, que se caracterizam por serem áreas duras, daí o termo esclerose². Os exames a estas lesões demonstram a perda de mielina, destruição dos oligodendrócitos e astrogliose reativa.¹⁰

As lesões iniciam-se com a quebra da barreira hematoencefálica (BHE): as células T na periferia encontram-se reativas à mielina, expressando moléculas de adesão e entrando deste modo na BHE. Depois as células T são ativadas pelas células apresentadoras de antígeno (macrófagos, células B, células da microglia), podendo secretar citocinas pró-inflamatórias. A inflamação contínua leva ao recrutamento de outras células inflamatórias. Por sua vez, a microglia ativada pode libertar radicais livres, óxido nítrico e proteases, as quais contribuem para o dano tecidual.¹¹ Este mecanismo está descrito na Figura I. Os mediadores inflamatórios podem bloquear a condução axonal por vários mecanismos que afetam os canais de sódio e a produção da energia mitocondria¹² (Figura I). A mielina danificada deixa de proteger o axónio, levando a alterações fisiológicas do mesmo e, conseqüentemente, redução da velocidade de condução elétrica e até mesmo o seu bloqueio.¹² O dano axonal pode variar, desde ser temporário, com edema axonal durante as recidivas, até ter sequelas neurológicas persistentes. Durante a recaída, os estímulos aos axónios incluem anticorpos específicos e o complemento, células T+ CD8, células T+ CD4 específicas da mielina, NO, metaloproteínases da matriz e glutamato.¹³

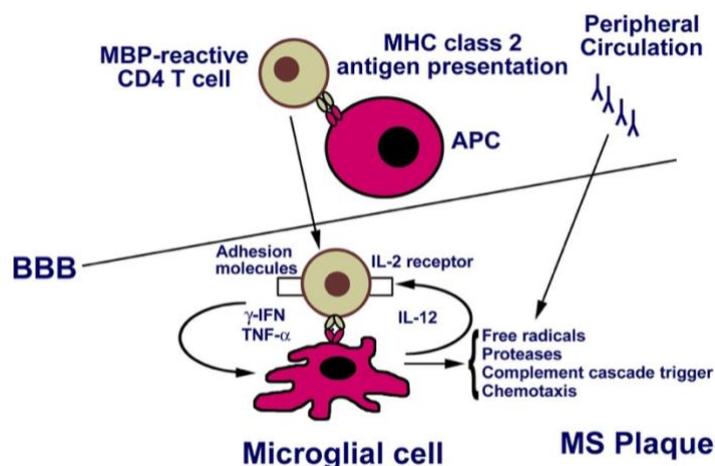


Figura 1 - Mecanismos de Desmielinização¹¹

Além das porções desmielinizadas, os axónios podem ter lesões nas regiões nodal e paranodal, podendo ser consequência da inflamação e edema axonal. Isto leva a perda axonal direta e precoce.¹⁴

Para além do referido, existem evidências de que a disfunção das células da glia pode influenciar também a condução eletrónica dos axónios: alterações nos astrócitos perturbam a integridade da BHE e a organização dos canais iónicos ao longo da membrana axonal; lesões nos oligodendrócitos interferem na bainha de mielina, prejudicando ainda mais as junções axogliais.¹⁵

2.3. Classificação

Embora a EM possa progredir e regredir de forma imprevisível, há padrões típicos de progressão, dividindo-se em 4 tipos:

1. Esclerose Múltipla Recidivante Remitente (EMRR): caracterizada por surtos, com incapacidade temporária, seguidos de recuperação, sendo que, com o aumento da ocorrência de recidivas, vem o aumento do grau de incapacidade. Este tipo de EM representa cerca de 80% dos doentes.¹⁶
2. EM Primária Progressiva (EMPP): a forma mais rara da doença, resultando de uma progressão do início da doença, associado a um agravamento da incapacidade. Este agravamento está essencialmente associado à evolução da neurodegeneração inerente à EM, tal como dano neuroaxonal e falência mitocondrial devido ao aumento do stress oxidativo, culminando na atrofia da medula espinal.¹⁷

3. EM Secundária Progressiva (EMSP): A EMRR pode deixar de apresentar períodos de remissão, evoluindo assim para a EMSP. Neste caso, existe uma persistência de sinais de disfunção do SNC.¹⁶
4. EM Primária Recidivante (EMPR): é progressiva desde o início com períodos de surto perfeitamente identificáveis, com recuperação total ou parcial, sendo que há uma progressão contínua dos sintomas.¹⁶

Não obstante esta classificação, existe ainda um subtipo associado à EMRR, a Síndrome Clínica Isolada (CIS), que consiste no primeiro episódio agudo ou subagudo de sintomas neurológicos, provocados pela desmielinização inflamatória, durando mais de 24 horas com ausência de febre, infecção ou encefalopatia.¹⁸ Cerca de 80% dos indivíduos com este subtipo sofrem de um segundo quadro clínico desmielinizante, e são diagnosticados com esclerose múltipla num prazo de 20 anos.¹⁹

2.4. Fatores de Risco

Além da suscetibilidade genética, existem vários fatores de risco para o desenvolvimento de EM. Alguns estudos demonstram que a infecção pelo vírus *Epstein-Barr* (EBV) pode aumentar em 15 vezes a probabilidade de desenvolver EM se a infecção for contraída em criança, ou em 30 vezes se a infecção for contraída na adolescência ou mais tarde na vida adulta.²⁰

Outro fator que pode ser preponderante para o seu desenvolvimento são os hábitos tabágicos. Um estudo longitudinal realizado em mulheres do *Nurses' Health Study*, que envolveu cerca de 121 700 mulheres com idades entre 30 e 55 anos, e do *Nurses' Health Study II*, que envolveu 116 671 mulheres com idades entre 25 e 42 anos, concluiu que existe um risco 70% mais elevado de desenvolver esclerose múltipla em fumadores compulsivos relativamente a não fumadores.²¹

Um estudo do tipo longitudinal prospetivo realizado na Dinamarca com 302043 participantes, demonstrou que um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado em idades entre os 7 e 13 anos aumenta a probabilidade de desenvolver EM. De facto, os resultados observados neste estudo estão em concordância com os de outros dois estudos realizados nos Estados Unidos da América (EUA) e na Suécia, que demonstraram um aumento de 40% do risco de desenvolver esclerose múltipla entre os indivíduos com excesso de peso e um risco duas vezes maior naqueles com obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) nas idades entre 18 e 20 anos.²²

A vitamina D, uma das vitaminas mais importantes para o correto funcionamento do organismo, atua na manutenção do normal funcionamento do sistema imunitário e na diminuição do risco de desenvolver doenças infecciosas.²³ Naturalmente que a sua deficiência

pode aumentar o risco de desenvolver EM. Alguns estudos demonstraram que a suplementação de vitamina D resulta em efeitos imunológicos benéficos, nomeadamente na estimulação das células T_{reg} , na diminuição dos linfócitos pró-inflamatórios Th17 e na atenuação da imuno-reatividade das células B.^{24: 25} Tais mecanismos imunomodulatórios contribuem para a diminuição de futuras neurodegenerações e conseqüentemente para a diminuição da probabilidade de desenvolvimento da doença.²⁴

2.5. Sinais e Sintomas

Os sintomas iniciais mais comuns da EM englobam parestesias numa ou mais extremidades, no tronco ou num lado da face, fraqueza num membro inferior ou na mão e distúrbios visuais (perda parcial da visão, por exemplo). No entanto, existem outros sintomas iniciais comuns: rigidez ligeira dum membro ou cansaço pouco usual do mesmo, vertigens, distúrbios da marcha e transtornos emocionais leves. A maioria dos doentes com EM possuem distúrbios urológicos, por exemplo urgência em urinar.²⁶

São também comuns sintomas cognitivos leves como apatia, défice de atenção ou dificuldade em tomar decisões.²⁶

Nos doentes com EM é natural existirem problemas de visão associados, englobando neurite ótica unilateral ou assimétrica e oftalmoplegia internuclear bilateral. Geralmente a visão central é mais afetada do que a visão periférica.²⁶

2.6. Diagnóstico

O diagnóstico da esclerose múltipla é baseado em sinais e sintomas neurológicos com evidência de disseminação de lesões do SNC. É importante que este diagnóstico seja diferencial, para a sua correta identificação. Para avaliar um indivíduo com suspeitas da doença é fundamental determinar o início e a evolução dos sintomas característicos e perceber se existiram surtos prévios que não foram reconhecidos como tal.²⁷ Segundo os critérios de McDonald, revistos em 2017²⁸, para um indivíduo ser diagnosticado com esclerose múltipla, deve ter evidência de lesões do SNC que se disseminam no espaço, isto é, que existam lesões neurológicas em pelo menos duas das quatro regiões do Sistema Nervoso (três regiões cerebrais - periventricular, justacorticais, infratentoriais - e medula espinhal), ou que aparecem em várias regiões do SN, e evidência de danos que se estão a disseminar no tempo, o dano está a acontecer em mais do que um local ao mesmo tempo, ou que estão a aparecer em várias regiões do Sistema Nervoso.²⁸ As disseminações das lesões no tempo são evidenciadas por uma segunda exacerbação da doença, pelo aparecimento de novas lesões em exames de Ressonância Magnética (RM) ou por evidências claras de alterações cerebrais que indiquem

novas lesões inflamatórias ao lado das lesões mais antigas. Se a avaliação não corresponder a estes dois critérios, o caso clínico será considerado não EM. De acordo com os critérios de McDonald, um teste positivo para bandas oligoclonais pode ser suficiente para preencher os critérios de disseminação no tempo. As bandas oligoclonais são anticorpos detetados no líquido cefalorraquidiano (LCR), em pessoas com EM. Isto, indica inflamação do SNC, prevendo uma recidiva em indivíduos com CIS.²⁸

A realização de Ressonância Magnética torna-se imprescindível no diagnóstico de EM já que, alterações cerebrais detetadas estão presentes na maioria dos doentes com EM já estabelecida. Tipicamente, a Ressonância mostra lesões da substância branca multifocais com sinais hiperintensos em T2 em localizações características: periventricular, justacorticais e zonas infratentoriais (Figura 2).²⁹ A RM permite diferenciar a EM de outras patologias com características desmielinizantes e até mesmo de patologias que, apesar de não desmielinizantes, podem ter outras causas que mimetizam a EM.²⁹

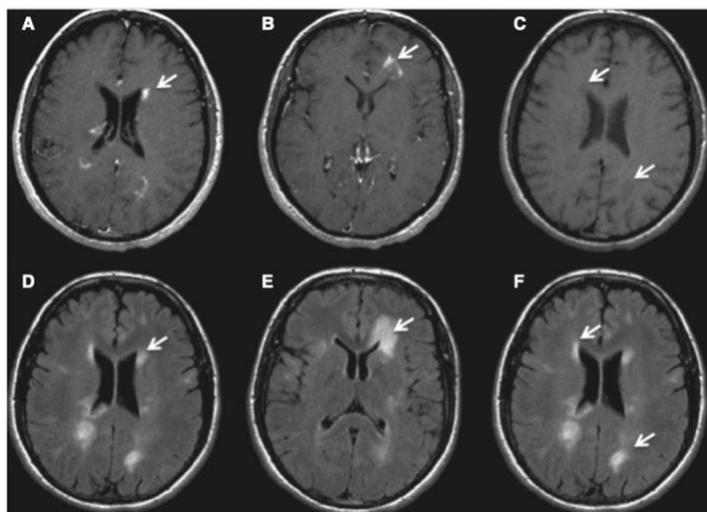


Figura 2 - Ressonância Eletromagnética da substância branca em pacientes com Esclerose Múltipla.³⁰

2.7. Epidemiologia

A incidência da Esclerose Múltipla tem vindo a aumentar ao longo dos anos, estimando-se que em 2020, o número de pessoas com EM no mundo aumentou para 2,8 milhões, cerca de 30% mais do que em 2013.¹ Este aumento pode também ser explicado pela melhoria no diagnóstico e nos tratamentos e na capacidade aumentada de identificar o número de pessoas com EM (Figura 3).¹

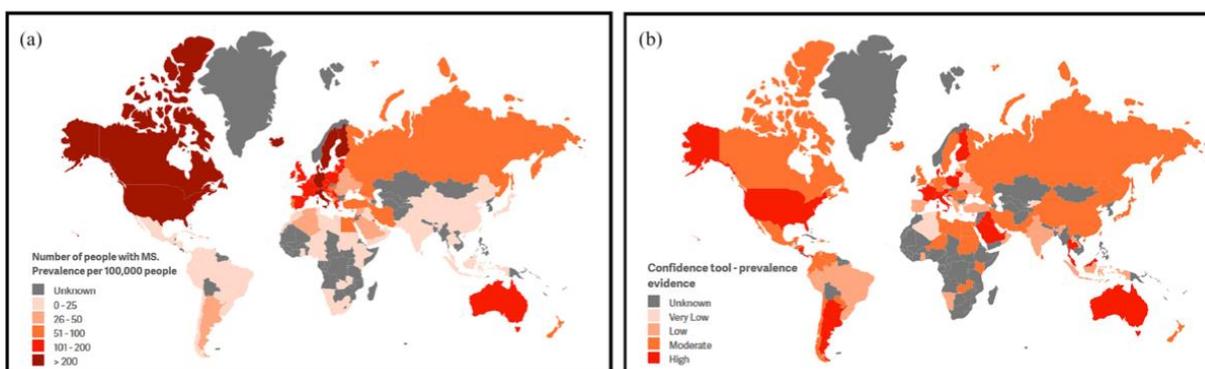


Figura 3 - Epidemiologia da Esclerose Múltipla.¹

2.8. Tratamento

O tratamento da EM tem como objetivo o alívio dos sintomas, abreviar as exacerbações agudas e tentar aumentar o intervalo entre um surto e outro (Tabela I).³¹ Aos fármacos que atuam no sentido de reduzir as exacerbações chamam-se de medicamentos modificadores da doença. Já aos medicamentos que tratam os sintomas relacionados com a esclerose múltipla (como por exemplo disfunção cognitiva, fadiga, problemas intestinais), mas não modificam a progressão da doença, são referidos como medicamentos para o controlo dos sintomas.³¹

No tratamento da EM são utilizados corticosteroides para reduzir a inflamação e acelerar a recuperação das recaídas agudas. Os principais fármacos desta classe farmacoterapêutica utilizados incluem a metilprednisolona, dexametasona e prednisona.³¹

Os fármacos imunomoduladores são indicados para o tratamento de doente com formas recidivantes da EM, ajudando a atrasar o desenvolvimento da incapacidade física e diminuição da frequência de exacerbações clínicas. Como exemplo temos o natalizumab e o interferão beta-1a.³²

Os imunossuppressores são também uma classe importante, sendo utilizados para suprimir as reações imunes. A mitoxantrona, por exemplo, diminui a incapacidade neurológica e/ou frequência de recaídas clínicas em pessoas com EM secundária progressiva.³³

Os modeladores do recetor da esfingosina fosfato (SIP) ligam-se com alta afinidade aos recetores SIP 1 e SIP 5, bloqueando assim a saída dos linfócitos dos linfonodos, reduzindo o número de linfócitos no sangue. Apesar de desconhecido o mecanismo pelo qual os fármacos desta classe terapêutica exercem o seu efeito na EM, acredita-se que estes reduzem a migração dos linfócitos para o SNC.³⁴ Um exemplo é o ozanimod, indicado para o tratamento de formas recidivantes de EM, incluindo EMRR e EMSP.³⁵

Tabela I - Resumo do tratamento farmacológico da EM

Tratamento de surtos	Tratamento com imunossuppressores orais	Tratamento com imunossuppressores por infusão/subcutâneos (Anticorpos monoclonais)	Tratamento imunossupressor de alta complexidade.
Corticosteroides	Fumarato de Dimetilo	Natalizumab	Transplante autólogo de células tronco
Imunoglobulinas	Fingolimod	Alemtuzumab	
		Ocrelizumab	
		Ofatumumab	
		Rituximab (off-label)	
		Ublituximab	

3. Anticorpos Monoclonais

3.1. Definição

Anticorpos são glicoproteínas pertencentes à família das imunoglobulinas, segregados pelas células B com o objetivo de identificar e neutralizar organismos estranhos ou antígenos, sendo a primeira linha de defesa para combater doenças infecciosas.³ Os anticorpos monoclonais (mAb, do inglês *Monoclonal Antibody*) são anticorpos produzidos por um único clone de células B, monoespecíficos e homogêneos, sendo por isso uma ferramenta efetiva no desenvolvimento de terapias e de técnicas de diagnóstico.³⁶

3.2. Classificação

Köhler and Milstein, em 1975, introduziram a tecnologia de hibridoma, demonstrando rapidamente o seu potencial clínico. Para a maioria dos hibridomas existem alternativas *in vitro* para produção de mAb.³⁶ Recentemente, técnicas de engenharia recombinante têm permitido a criação de mAb com o local de ligação personalizado, com possíveis variações no tamanho, configuração, valência e funções. Assim, foi possível desenvolver mAb quiméricos, humanizados e completamente humanos, baseados em proteínas, podendo também ser utilizados para transportar toxinas celulares em locais cancerígenos ou de inflamação.³⁷

Os mAb quiméricos (com o sufixo -ximab) surgiram pela necessidade de combater a imunogenicidade inerente aos mAbs de murganhos e a sua respetiva baixa capacidade de resposta efetora no ser humano. Tal foi possível através da introdução do domínio variável específico do antígeno de um anticorpo de murganho nos domínios constantes de um anticorpo humano, através de técnicas de engenharia genética, resultando em moléculas 65% humanas.³⁸

Os mAb humanizados (com o sufixo -zumab) apresentam uma elevada segurança *in vivo*, sendo, portanto, aplicados no tratamento de várias doenças. Nestes anticorpos, a região hipervariável é modificada num domínio variável humano. Assim, as moléculas dos mAb humanizados são cerca de 95% de origem humana.³⁹

A produção de mAb humanos (sufixo -umab) utiliza métodos de expressão de fragmentos de um anticorpo ou um fragmento celular variável em bactérias.⁴⁰

3.3. Tecnologia de produção

Atualmente, a produção dos mAb humanos é realizada com base em duas principais tecnologias: tecnologia com ratos transgênicos e tecnologia de *Phage Display*. Relativamente à tecnologia com ratos transgênicos, o rato é modificado geneticamente para suprimir a própria produção de anticorpos, sendo então introduzidos genes de anticorpos humanos no genoma do rato. De seguida, os linfócitos B do rato são utilizados para gerar linhas celulares de hibridomas, levando à produção dos mAb humanos. A tecnologia de *Phage Display* explora a possibilidade de bacteriófagos filamentosos expressarem proteínas na superfície do fago, permitindo que o gene e o seu produto se liguem. Os mAb derivados desta tecnologia são produzidos através da clonagem de regiões variáveis de genes de anticorpos humanos introduzindo-os nos bacteriófagos. Estes são depois transferidos para células de *Escherichia coli* e, em conjunto com o fago *helper*, há a replicação da porção Fab do mAb.⁴⁰

3.4. Estrutura e mecanismo

Os mAb são constituídos por quatro cadeias polipeptídicas, duas leves e duas pesadas (Figura 4). É possível observar também dois domínios: o domínio Fab, local de ligação do antígeno, composto por cadeias leves e pesadas variáveis e o domínio Fc, cuja estrutura determina as funções efetoras de anticorpos. Este último é necessário para que ocorra interação com as células efetoras ou ativação da cascata de complemento. Assim os mAb podem ter efeito através de vários mecanismos: através do bloqueio da função do antígeno alvo, por mecanismos de citotoxicidade na célula que expressa o antígeno alvo, pela ativação do complemento, por mecanismos celulares ou ainda através da modulação da função da célula pela ligação a um antígeno capaz de traduzir sinais intracelulares.³⁸

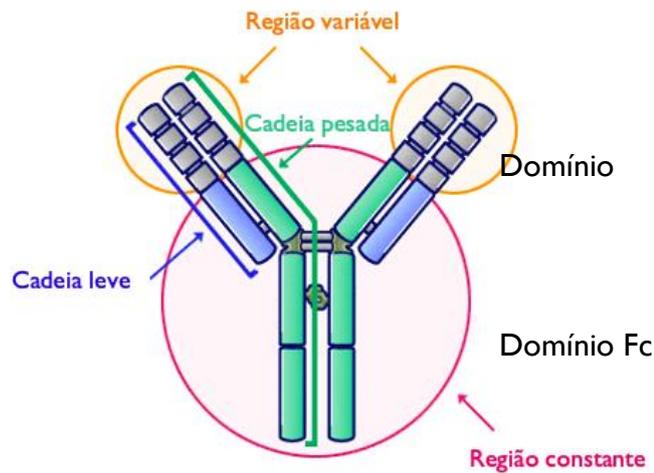


Figura 4 - Estrutura de um Anticorpo Monoclonal⁴¹

3.5. História

Atualmente os Anticorpos Monoclonais estão envolvidos em terapias promissoras e avançadas. O primeiro mAb aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), o Muromunab CD3 em 1986, tinha como objetivo a prevenção da rejeição no transplante renal. No entanto, tratando-se de um mAb de murganho, dadas as diferenças entre o sistema imunitário humano e do murganho, o *Muromunab* apresentou pouca eficácia.⁴² Neste seguimento, estudos levaram ao desenvolvimento de um mAb quimérico, basiliximab, e um mAb humanizado, o daclizumab, ambos com a função de imunossupressão por ligação ao recetor da interleucina-2 (CD25), contribuindo para a diminuição da rejeição aguda no transplante renal.^{43; 44}

O primeiro mAb aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) foi o nebacumab, utilizado para o tratamento da septicémia provocada por bactérias gram negativas.⁴⁵ O lipopolissacarídeo (LPS) é o principal antigénio de superfície destas bactérias responsável pela patogenicidade das mesmas. As moléculas que constituem o LPS são essencialmente constituídas por polissacarídeos O-específico, oligossacarídeo central e lípido A, que é o centro de atividade biológica que desencadeia um conjunto de reação que levam à septicémia. O nebacumab liga-se a este lípido, reduzindo os níveis circulantes de LPS, sendo, portanto, útil no tratamento da septicémica provocada pelas bactérias gram negativas.⁴⁶ No entanto, o nebacumab foi retirado do mercado após a realização de estudos que demonstraram que o fármaco poderia ser potencialmente letal.⁴⁷ A par desta problemática, os médicos evidenciaram receios quanto ao uso do nebacumab e os custos humanos que a sua utilização implicava.⁴⁸

A constante evolução da ciência, permitiu o estudo mais aprofundado dos anticorpos monoclonais e do seu uso nas diversas áreas terapêuticas. Sendo as doenças neurológicas a

segunda causa de morte depois de eventos cardiovasculares⁴⁹, o interesse do uso de anticorpos monoclonais na terapêutica deste tipo de doenças, demonstra ter uma elevada importância. No entanto, dada a sua baixa acessibilidade ao sistema nervoso central, o seu uso torna-se um desafio. A passagem dos mAb pela barreira hematoencefálica (BHE) pode ser facilitada pelo uso de anticorpos específicos, onde um reconhece um recetor na BHE que promove mecanismos de endocitose e exocitose, e outro reconhece o potencial alvo terapêutico. Deste modo, é possível aumentar a concentração de mAb no SNC, aumentando a eficácia terapêutica.⁵⁰

4. Esclerose Múltipla e Anticorpos Monoclonais

Como referido, o aumento da EM é uma evidência¹, pelo que a procura por terapias cada vez mais direcionadas e com menos efeitos secundários tem vindo a aumentar, de forma a melhorar a qualidade de vida dos doentes com EM, sendo os mAbs uma esperança. Os anticorpos monoclonais na esclerose múltipla estão prontos para neutralizar especificamente os agentes imunológicos que afetam de forma negativa o SNC.⁴ Devido à sua elevada especificidade, os mAbs têm poucos efeitos fora do alvo e menos interações medicamentosas, contribuindo para a diminuição dos efeitos secundários.⁴ O *natalizumab* foi o primeiro mAb a ser aprovado com indicação na terapêutica da EM, tendo sido aprovado em 2004 pela FDA e em 2006 pela EMA.⁵¹

Atualmente são vários os mAb aprovados, tanto pela FDA como pela EMA, para o tratamento da esclerose múltipla, estando entre eles o *natalizumab*, *alemtuzumab*, o *ocrelizumab*, o *rituximab*, o *ofatumumab* e o *ublituximab*.⁵²

Apesar dos mAbs utilizados terem eficácia comprovada, os doentes continuam a sentir uma preocupação no que diz respeito aos seus efeitos secundários. Ainda existe uma compreensão incompleta do sistema imunológico e como as suas alterações podem levar a infeções, outras condições autoimunes ou até mesmo a neoplasias. Deste modo, os efeitos secundários desencadeados pelos mAbs são compreendidos ao longo do tempo e com a experiência, já que o objetivo é prescrever o tratamento por vários anos.⁵ Os efeitos secundários imprevisíveis dos mAbs levam a reações imunológicas, incluindo reações anafiláticas, que podem ser diminuídas através da humanização dos mAbs. Na verdade, reações relacionadas com a infusão podem ser mais comuns e relacionadas com o Síndrome de Libertação de Citocinas, do que às reações dos mAbs propriamente ditas. Apesar da sua especificidade para o alvo, os mAbs, ao ligarem-se ao antígeno, apresentam atividades biológicas adicionais, pela interação da região do fragmento cristalizável (Fc) da molécula com o sistema do

complemento, o que por vezes pode não ter benefício a nível clínico⁵³. Deste modo, pode ser desencadeado o Síndrome de Libertação de Citocinas, que se caracteriza pela libertação excessiva de citocinas pró-inflamatórias pelo sistema imune, levando a uma resposta inflamatória descontrolada. Os sinais e sintomas desta tempestade de citocinas podem incluir febre, náuseas, cefaleias, *rash* cutâneo, taquicardia, hipotensão e dispneia. A maior parte dos doentes têm uma reação moderada, mas esta pode ser severa e potencialmente fatal.⁵⁴

Assim, torna-se importante perceber o mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento da esclerose múltipla, para que seja possível uma monitorização adequada dos efeitos secundários, fornecendo aos doentes uma terapêutica segura.

4.1. Natalizumab

O natalizumab (nome comercial *Tysabri*) é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado para a integrina alfa-4 ($\alpha 4$) $\beta 1$, indicado no tratamento da esclerose múltipla, nomeadamente na EMRR. Como já foi referido, este foi o primeiro anticorpo monoclonal a ser aprovado para o tratamento da EM, tanto pela EMA como pela FDA. O natalizumab atua no sentido de reduzir a frequência de exacerbações clínicas, o número e volume de lesões cerebrais ativas identificadas na ressonância eletromagnética e ainda para atrasar a progressão da incapacidade física.⁵⁵ O natalizumab é um inibidor seletivo da molécula de adesão, ligando-se à subunidade $\alpha 4$ da integrina humana, a qual é altamente expressa na superfície de todos os leucócitos, com exceção dos neutrófilos. As integrinas são importantes para a adesão e migração das células sanguíneas para o tecido inflamado. Ao bloquear as interações das integrinas com os seus recetores vasculares, nomeadamente da integrina $\alpha 4\beta 1$ com a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e ligantes adicionais e da integrina $\alpha 4\beta 7$ com a molécula de adesão celular da adressina da mucosa -1 (MadCAM-1), o natalizumab limita a adesão e a transmigração dos leucócitos mononucleares do endotélio para o tecido parenquimatoso inflamado (Figura 5). Deste modo, o natalizumab tem a capacidade de suprimir a atividade inflamatória presente no local da doença e inibir o recrutamento adicional de células imunes para os tecidos inflamados.⁵⁵

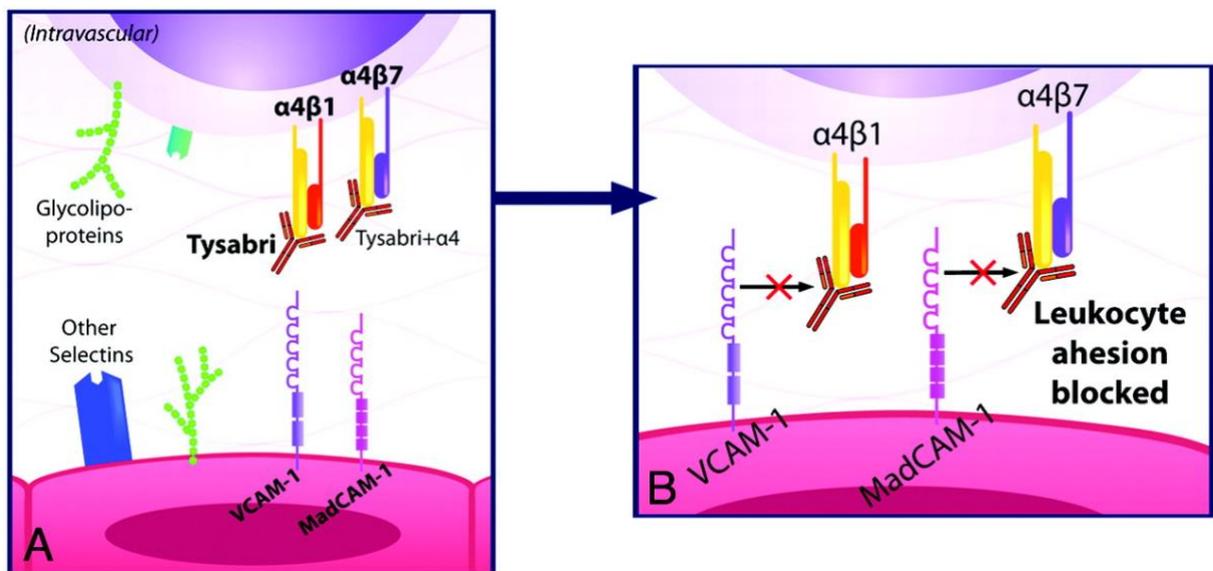


Figura 5 - Mecanismo de ação do natalizumab⁵⁶

A ação do natalizumab na esclerose múltipla não está ainda totalmente esclarecida. As lesões da EM ocorrem, provavelmente, quando as células inflamatórias ativadas, incluindo os linfócitos T, atravessam a BHE. Para tal, é necessário ocorrer interação entre moléculas de adesão em células inflamatórias e células endoteliais da parede do vaso, tal como interação entre a $\alpha 4\beta 1$ e os seus alvos. O VCAM-1 é apenas expresso no parênquima cerebral na presença de citocinas pró-inflamatórias. Assim, estando a EM associada a uma inflamação do SNC, as interações mencionadas podem perpetuar a cascata inflamatória no tecido do SNC. A eficácia do natalizumab poderá então estar relacionada com o bloqueio da migração dos linfócitos T para o SNC, resultando na redução da atividade inflamatória do cérebro, na inibição do recrutamento adicional de células do sistema imune para o tecido inflamatório, diminuindo deste modo a formação e/ou aumento das lesões cerebrais da EM e consequentemente a frequência de recaídas.^{55; 57}

O natalizumab demonstrou ser rápido em controlar a doença em pacientes com EM muito ativa, sendo eficaz e seguro a curto prazo.⁵⁸ No entanto, a terapia a longo prazo (mais de 24 meses) aumenta o risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).⁵⁹ A LMP é uma doença da substância branca do cérebro, causada por uma infeção pelo poliomavírus JC, também denominado por John Cunningham vírus (VJC), o qual atinge os oligodendrócitos, células produtoras de mielina. O vírus JC é transmitido entre pessoas, sendo geralmente inofensivo, exceto nas pessoas imunodeprimidas.⁶⁰

Um estudo de coorte retrospectivo avaliou o risco de ocorrer LMP em pacientes positivos para os anticorpos anti-VJC cuja administração de natalizumab era realizada com um espaço de tempo mais prolongado entre doses (intervalos entre administrações superiores a 4

semanas) vs o mesmo risco em paciente cuja administração da dose era realizada com intervalos *standard* (administrações de 4 em 4 semanas). Este estudo demonstrou uma diminuição substancial do risco de LMP quando o natalizumab é administrado com intervalos superiores a 4 semanas, sendo que este intervalo estendido não diminui a eficácia do mAb.⁶¹ O risco de ocorrer LMP é mais baixo em pacientes negativos para os anticorpos anti-VJC⁶², sendo aconselhável monitorizar estes pacientes a cada 3-6 meses para garantir que não têm os anticorpos presentes.⁶³

Os doentes com EM que são tratados com natalizumab devem ser monitorizados a cada 6 meses, mas caso apresentem reações de hipersensibilidade, reações relacionadas com a infusão, novos sintomas neurológicos ou ainda um agravamento da doença, essa monitorização deve ocorrer de forma mais frequente⁶⁴.

Assim, a seleção dos doentes a serem tratados com natalizumab deve ser analisada individualmente, assim como a monitorização subsequente e os fatores de risco para LMP, otimizando assim o rácio benefício-risco desta terapia para EMRR.⁵⁹

4.2. Alemtuzumab

O alemtuzumab (nome comercial *Lemtrada*) é um mAb humanizado do tipo IgG1 kappa, que tem como alvo a glicoproteína da superfície celular CD52, a qual está presente essencialmente na superfície de linfócitos maduros T e B e em menor quantidade nos monócitos, células *Natural Killer* (NK), macrófagos, células dendríticas, granulócitos e células estaminais.⁶⁵ Este mAb está indicado como tratamento modificador da doença em adultos com EMRR muito ativa, mesmo depois de um ciclo de tratamento completo e adequado com pelo menos um tratamento modificador da doença, ou em doentes com EMRR grave com rápida evolução.⁶⁶

O alemtuzumab provoca uma diminuição dos linfócitos T e B, células NK, células dendríticas, granulócitos e monócitos⁶⁷, de três formas (Figura 6):

1. Citotoxicidade dependente do complemento, pela ativação do componente Iq (um complexo proteico envolvido no sistema do complemento que faz parte do sistema imune inato), levando ao aparecimento de um complexo que ataca a membrana.
2. Citotoxicidade celular dependente de anticorpos, depois da ativação de células NK e macrófagos através do recetor do fragmento C da IgG.
3. Indução da apoptose.⁶⁸

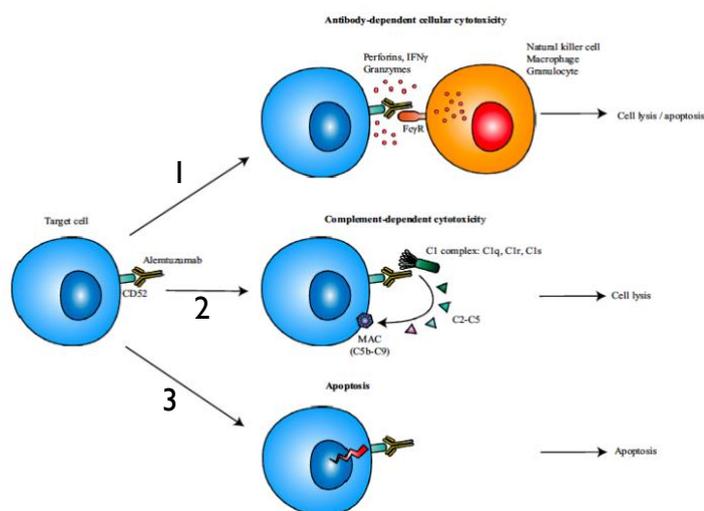


Figura 6 - Mecanismo de ação do alemtuzumab.⁶⁹

Esta eliminação e repopulação de linfócitos pode então reduzir o potencial de um surto, atrasando a progressão da doença.^{66; 67}

O alemtuzumab foi aprovado em 49 países⁷⁰ para o tratamento da EM nos anos 90, tendo ao longo dos anos demonstrado um efeito positivo na diminuição das recaídas.

Em 2019 a EMA iniciou uma revisão de segurança ao alemtuzumab devido a novos casos de doenças imunitárias, cardíacas e circulatórias, algumas delas fatais.⁷¹ Nesse mesmo ano, meses mais tarde, a EMA limitou o uso do alemtuzumab apenas para o tratamento de EMRR e apenas se a doença for muito ativa mesmo quando o doente está sujeito ao tratamento com um tratamento modificador da doença, ou se estiver a progredir rapidamente. O alemtuzumab também está contraindicado em doentes com certos distúrbios cardíacos, circulatórios ou hemorrágicos, ou outros distúrbios autoimunes para além da EM.⁷²

A posologia indicada para a EMRR é de 12mg/dia, através de perfusão intravenosa, durante 5 dias consecutivos e, 12 meses depois, 12mg/dia durante 3 dias consecutivos. O tratamento subsequente deve ser realizado também durante 3 dias consecutivos, com uma dose de 12mg/dia, se for necessário.⁷³

Assim, a escolha do tratamento com alemtuzumab requer uma avaliação dos riscos e benefícios, dependendo dos seguintes fatores, a discutir com o doente: características do paciente e comorbilidades, gravidade/atividade da doença, perfil de segurança do medicamento e acessibilidade ao medicamento.⁷⁴

4.3. Daclizumab

O daclizumab, com o nome comercial *Zinbryta*[®], é um mAb humanizado de IgG1 que se liga ao CD25, a subunidade alfa do recetor da Interleucina 2 (IL-2R) indicado no tratamento da EM com surtos, no qual os doentes não responderam a pelo menos duas terapêuticas

modificadoras da doença, ou estas são contraindicadas.⁷⁵ As células T quando ativadas regulam de forma positiva o IL-2R, e, portanto, com o daclizumab as células T ativadas ficam inibidas. Além disso, o daclizumab restringe as etapas iniciais de ativação das células T através do bloqueio da apresentação da IL-2 às células T específicas do antigénio. Deste modo, o daclizumab apresenta efeitos imunomoduladores, inibindo a inflamação do SNC característica da EM.⁷⁶

O daclizumab foi aprovado pela EMA em 2016⁷⁷, no entanto, em 2018, foi retirado do mercado, devido à ocorrência de 12 casos graves encefalite e meningoencefalite, dos quais 3 foram fatais.⁷⁸

Assim, apesar de ter sido eficaz no controlo da EM nalguns pacientes, estes casos graves foram o suficiente para a sua saída do mercado.

4.4. Rituximab, ocrelizumab e ofatumumab

O rituximab, com o nome comercial *Mabthera*[®], é um mAb quimérico anti-CD20, aprovado em Portugal no tratamento do Linfoma não-hodgkin, leucemia linfocítica crónica, artrite reumatoide, granulomatose com poliangite e pênfigo vulgar.⁷⁹ No entanto, estudos sugerem um efeito benéfico no uso do rituximab da EM.

O rituximab tem como alvo a molécula CD20, uma proteína expressa na superfície das células B, sendo que a estimulação desta leva à ativação e diferenciação das células B.⁸⁰ Esta molécula é também expressa em algumas células T, encontradas em maior quantidade nos pacientes com EM.⁸¹ Assim, a porção Fab do rituximab liga-se ao CD20, induzindo vias de sinalização que levam à morte celular, fagocitose e citotoxicidade dependente do complemento. Já a porção Fc liga-se aos recetores gama Fc nas células NK, as quais levam a toxicidade celular dependente de anticorpos. Esta porção também se liga a macrófagos, levando a fagocitose.⁸² Além disso, a proteína do complemento também se pode ligar à porção Fc, ativando a citotoxicidade dependente do complemento, formando um complexo de ataque à membrana⁸² (Figura 7). Como o CD20 não está presente nas células estaminais hematopoiéticas, o tratamento com o rituximab retém a IgG, mantendo a proteção do sistema imune humoral e permite o repovoamento das células B depois do tratamento.⁸³

Estudos apontam que o uso de rituximab em pacientes com EMRR diminuem a taxa de recaída anual.^{84;85} No entanto, no que diz respeito à EMPP, os estudos concluíram o rituximab não revelou diferenças em comparação ao placebo.⁸⁶ Já na EMSP, o rituximab demonstrou reduzir a taxa de recaída anual.^{87;88}

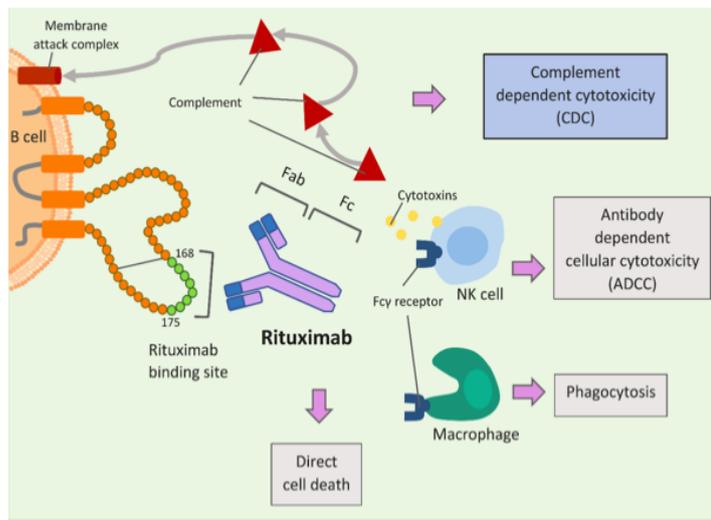


Figura 7 - Mecanismo de ação do rituximab⁸⁹

O ocrelizumab, nome comercial *Ocrevus*[®], é um mAb humanizado recombinante anti-CD20, utilizado no tratamento de formas recidivantes da EM e EMPP.⁹⁰

O ocrelizumab tem um mecanismo de ação muito semelhante ao rituximab: liga-se seletivamente a linfócitos B que expressam CD20. Presume-se que esta ligação leve a uma imunomodulação através da redução do número dos linfócitos B que expressam CD20. Existe então uma depleção seletiva destes linfócitos através de fagocitose celular dependente do anticorpo, citotoxicidade celular dependente do anticorpo, citotoxicidade dependente do complemento e apoptose.^{91; 92} Assim, ocorre uma diminuição dos linfócitos B, influenciando o decurso da EM através da produção de autoanticorpos e regulação de citocinas pró-inflamatórias, conduzido a um estado inflamatório menor (Figura 8).⁹³

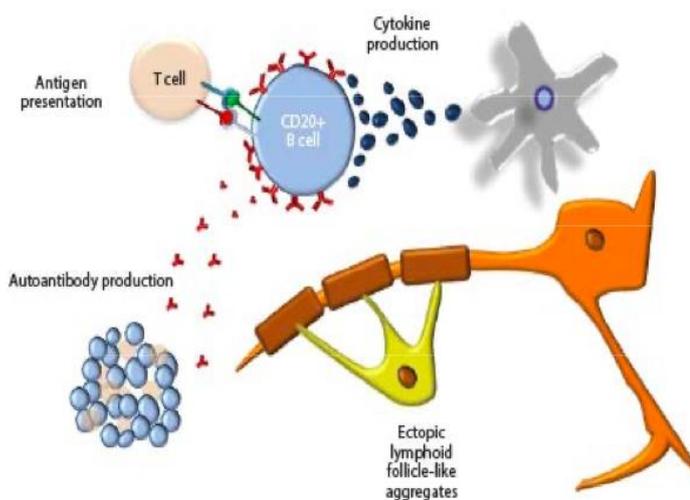


Figura 8 - Mecanismo de ação do ocrelizumab.⁹⁴

O ocrelizumab foi aprovado pela EMA em 2018⁹⁰, sendo a dose inicial de 600mg, administrada em duas perfusões intravenosas separadas com um intervalo de 2 semanas.⁹²

Subsequentemente deve ser administrada uma única perfusão intravenosa de 600mg a cada 6 meses, com um intervalo mínimo de 5 meses.⁷⁷

O ofatumumab, nome comercial *Kesimpta*[®], é um mAb IgG1 *kappa* anti-CD20, tendo um mecanismo de ação muito semelhante ao ocrelizumab e ao do rituximab (Figura 9). O ofatumumab diminui a taxa de recaída e estabiliza o agravamento da incapacidade com um perfil de segurança aceitável.⁹⁵ O ofatumumab está indicado no tratamento de doentes adultos com EM com surtos, com doença ativa.⁹⁶ Este é administrado via subcutânea na dose de 20mg, com uma administração inicial às semanas 0, 1 e 2, seguido de uma administração mensal a partir da semana 4.⁹⁵

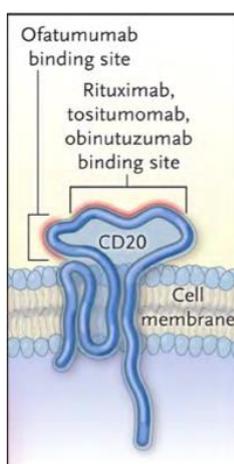


Figura 9 - Local de ligação do ofatumumab.⁹⁷

Os pacientes tratados com ocrelizumab apresentam uma diminuição de linfócitos T mais pronunciada quando comparado com os que recebem rituximab, quando se trata de tratamento prolongado, sendo, portanto, mais eficaz.⁹⁸

O ofatumumab apresenta a vantagem de poder ser administrado via subcutânea, ao contrário do ocrelizumab e do rituximab, que são administrados via intravenosa (IV)⁹⁹ tornando-o mais cómodo para o doente e com um impacto económico hospitalar inferior.¹⁰⁰

4.5. Ublituximab

O ublituximab, com o nome comercial *Briumvi*[®], é um mAb anti-CD20, indicado para o tratamento da EM, incluindo CIS, EMRR e EMSP. O seu mecanismo de ação assemelha-se ao do ocrelizumab, ofatumumab e rituximab, atingindo ativamente as células B que expressam o antígeno CD20.¹⁰¹ O ublituximab foi aprovado pela FDA em dezembro de 2022¹⁰² e pela EMA em maio de 2023.¹⁰³ Esta decisão baseou-se em dois estudos de fase III randomizados, duplamente cegos e multicêntricos, o ULTIMATE I e o ULTIMATE II, os quais avaliaram a eficácia clínica do ublituximab vs a teriflunomida, um imunomodulador com o uso já bem estabelecido no tratamento da EM.¹⁰⁴ Nos dois estudos, o ublituximab demonstrou ser mais

eficaz na redução da percentagem de surtos anuais, do desenvolvimento de novas lesões detetadas via RM e no desenvolvimento de lesões T2.¹⁰⁴

O ublituximab tem como alvo um epítopo no CD20 diferente dos restantes mAbs anti-CD20, devido à sua região Fc ser proveniente de glicoengenharia para possuir uma quantidade diminuída de fucose: o componente Fc liga-se ao C1q e aos recetores Fc gama e os glicanos levam a flutuações estruturais da porção Fc e das funções efetoras que daí resultam, nomeadamente a ligação do recetor Fc gama RIII, o qual medeia a citotoxicidade dependente do anticorpo (Figura 10).¹⁰⁵

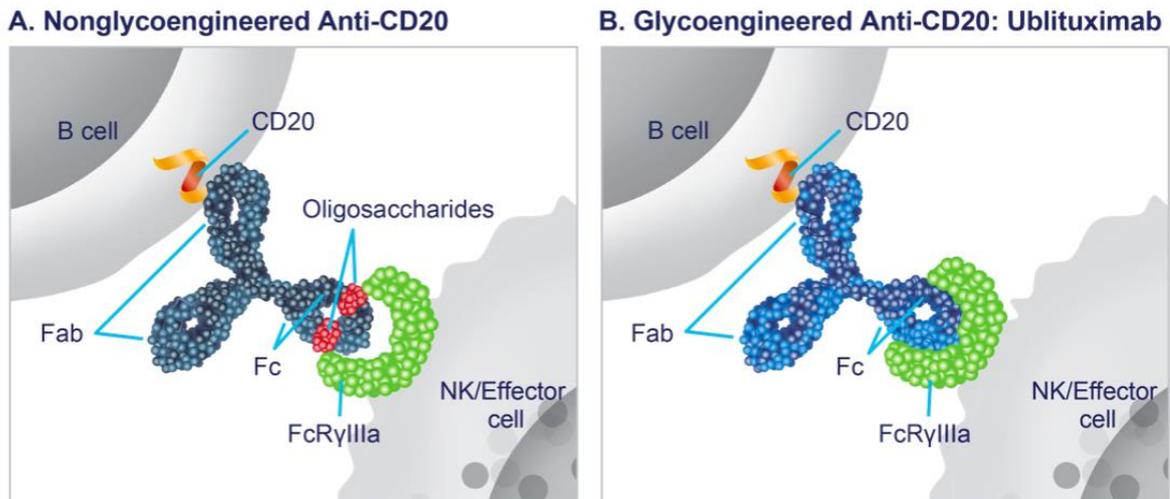


Figura 10 - Comparação entre um mAb não produzido por glicoengenharia com o ublituximab.¹⁰⁶

Deste modo, o ublituximab tem uma citotoxicidade dependente do anticorpo aprimorada, mantendo a citotoxicidade dependente do complemento (Figura 11), podendo ser utilizado em doses mais baixas para tratar a EM, diminuindo o tempo de infusão e as reações adversas inerentes.^{102; 107}

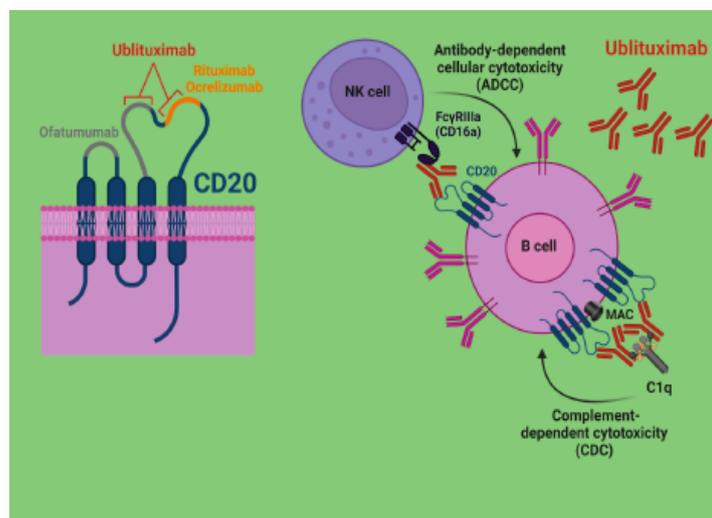


Figura 11 - Local de ligação do ofatumumab comparado com outros mAb anti-CD20.¹⁰²

O ublituximab é administrado por perfusão intravenosa, sendo a primeira dose de 150mg e, passado 2 semanas, uma dose de 450mg. Passados 24 semanas após a primeira perfusão, administra-se novamente 450mg de ublituximab. Esta dose mantém-se, com um intervalo mínimo de 5 meses entre cada administração.¹⁰⁸

5. Avaliação económica

Os mAbs têm demonstrado reduzir de forma significativa a frequência e gravidade das recaídas na EMRR e atrasar a progressão da EMSP. Deste modo, apesar de caros, têm o potencial de economizar dinheiro a longo prazo, pela redução dos cuidados de saúde necessários para pessoas com EM. Em 2017 estimou-se que os mAbs podiam economizar até US\$ 1,1 milhões nos EUA no custo médio anual de cuidados de saúde para doentes com EM.¹⁰⁹

O natalizumab, quando utilizado como tratamento de primeira linha em pacientes com EMRR negativos para o VJC, proporciona um ganho de saúde por dólar gasto significativo, apesar do custo de US\$ 761 000 por anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês QALY).¹¹⁰

Os custos totais de gestão dos doentes num prazo de 20 anos foram menores no alemtuzumab (US\$ 421 996) comparativamente ao natalizumab (US\$ 1 085 814) e ao ocrelizumab (US\$ 908 365). Do mesmo modo, o número de QALYs foi maior no alemtuzumab (8,977 comparativamente com 8,456 e 8,478 do natalizumab e do ocrelizumab, respetivamente).¹¹¹

O rituximab apresentou um custo anual de US\$ 58 307,93, sendo este valor mais baixo do que o custo do natalizumab (US\$ 354 174,85). Além disso, a taxa de recaída é de igual forma menor.¹¹²

O ofatumumab foi economicamente dominante comparativamente ao ocrelizumab: o ofatumumab apresenta um custo total de CA\$743,015 comparativamente com o custo total do ocrelizumab de CA\$784.¹¹³

Sendo o ublituximab o mAb que mais recentemente aprovado para o tratamento da EM, a sua avaliação económica ainda não se encontra ainda bem estabelecida. Um estudo demonstrou que o ublituximab possui um custo de US\$ 451 000 por QALY ganho, sendo inferior ao do natalizumab (US\$ 760 000)¹¹⁴.

Assim, além do impacto económico direto, os mAbs também apresentam um impacto indireto, no sentido que permitem que os doentes com EM voltem ao trabalho, contribuindo para a economia. Os mAbs melhoram também a qualidade de vida dos doentes, levando a uma redução da utilização de outros serviços de saúde.

6. Perspetivas Futuras

Perante todos os avanços realizados na terapia da EM com anticorpos monoclonais, os anti-CD20 são altamente eficazes como tratamento modificador da doença. A aprovação do ublituximab trouxe uma nova esperança para o tratamento de surtos.¹⁰⁵

Com o aumento da compreensão da EM, aumenta o potencial de desenvolvimento de tratamentos mais direcionados e eficazes. Os estudos direcionam-se para a etiologia e fisiopatologia da EM, procurando a maior comodidade para o doente, eficácia do tratamento, atraso na progressão da doença e diminuição dos sintomas.²

Atualmente são vários os fármacos em desenvolvimento para o tratamento da EM, destacando-se o Temelimab, um mAb IgG4 que tem como alvo a proteína de envelope do retrovírus associado à EM, neutralizando a sua ação.¹¹⁵ Este encontra-se atualmente em estudos de fase II, tendo demonstrado efeitos positivos na neurodegeneração visível por RM.¹¹⁶

O fenebrutinib é um exemplo de um fármaco que parece ser promissor no tratamento da EM, estando atualmente em estudos de fase III. Este faz parte de uma nova classe de medicamentos chamados inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK). O BTK é uma molécula que afeta a atividade de algumas células imunológicas. Parar o funcionamento adequado do BTK reduz a atividade dessas células imunológicas. Estas células têm sido associadas a recaídas e progressão da EM, acreditando-se que reduzir a sua atividade pode reduzir os danos causados nos nervos.¹¹⁷

Os anticorpos monoclonais continuarão a ser uma parte importantes do tratamento da EM. Novos mAbs estão a ser desenvolvidos, podendo ser úteis quer em monoterapia, quer em combinação com outros tratamentos para a EM.

7. Conclusão

A esclerose múltipla é uma doença autoimune que afeta o SNC. A sua manifestação varia de doente para doente, podendo este possuir uma variedade de sintomas neurológicos e deficiências funcionais ao longo do tempo.

Os anticorpos monoclonais têm vindo a desempenhar um papel significativo no tratamento da EM, sendo capazes de controlar a atividade inflamatória e regular a resposta imunológica. O uso de anticorpos como o ublituximab tem demonstrado eficácia na redução da taxa de surtos, da atividade inflamatória e da progressão da incapacidade em doentes com diferentes tipos de EM.

Cada paciente é único e o tratamento deve ser personalizado, tendo sempre em consideração os aspectos individuais, a progressão da doença, os riscos potenciais do tratamento e as preferências do próprio doente.

O farmacêutico pode ter um papel preponderante no progresso da terapia da esclerose múltipla com anticorpos monoclonais: garantindo que o paciente certo, recebe o tratamento certo, na dose certa e no momento certo, monitorizando os efeitos adversos e ajustando o plano de tratamento conforme necessário.

A pesquisa e o desenvolvimento de novas terapias continuam a melhorar, com o objetivo de as tornar mais eficazes e seguras. O futuro parece promissor no sentido de oferecer uma maior esperança e qualidade de vida dos doentes que lidam diariamente com a esclerose múltipla.

Bibliografia

1. WALTON, Clare *et al.* - Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. **Multiple Sclerosis Journal**. ISSN 14770970. 26:14 (2020) 1816–1821. doi: 10.1177/1352458520970841.
2. **Multiple Sclerosis Cure: Breakthroughs & Promising Treatments (2023)** - [Consult. 15 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.dvcstem.com/post/multiple-sclerosis-cure>
3. CASADEVALL, Arturo; SCHARFF, Matthew D. - **Return to the Past: The Case for Antibody-Based Therapies in Infectious Diseases** Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/21/1/150/402600>
4. STEINMAN, Lawrence; CARLSON, Aaron M. - Monoclonal Antibody Therapy in Multiple Sclerosis Finding the forest among the trees with an update on the safety, efficacy, and mechanisms of monoclonal antibodies
5. VOGUE, Natalia V.; ALVAREZ, Enrique - Monoclonal antibodies in multiple sclerosis: Present and future. **Biomedicines**. ISSN 22279059. 7:1 (2019). doi: 10.3390/biomedicines7010020.
6. **Current Monoclonal Antibody Options for Multiple Sclerosis** - [Consult. 16 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/current-monoclonal-antibody-options-for-multiple-sclerosis>
7. KEMPEN, Zoé L. E. VAN *et al.* - Extended dosing of monoclonal antibodies in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**. ISSN 14770970. 28:13 (2022) 2001–2009. doi: 10.1177/13524585211065711.
8. KENEALY, Shannon J.; PERICAK-VANCE, Margaret A.; HAINES, Jonathan L. - The genetic epidemiology of multiple sclerosis. Em **Journal of Neuroimmunology**. [S.l.]: Elsevier, 2003
9. O'RIORDAN, J. I. *et al.* - The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS A 10-year follow-up. **Brain**. 121:1998) 495–503.
10. WINDHAGEN, Anja *et al.* - Expression of Costimulatory Molecules B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), and Interleukin 12 Cytokine in Multiple Sclerosis Lesions and the Multiple
11. **Multiple Sclerosis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology** - [Consult. 15 jul. 2023]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1146199-overview#a3>

12. SMITH, Kenneth J.; MCDONALD, W. I. - The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease
13. NEUMANN, Harald *et al.* - Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. **Trends in neurosciences**. ISSN 0166-2236. 25:6 (2002) 313–319.
14. DESMAZIÈRES, Anne; SOL-FOULON, Nathalie; LUBETZKI, Catherine - Changes at the nodal and perinodal axonal domains: a basis for multiple sclerosis pathology? **Multiple Sclerosis Journal**. ISSN 1352-4585. 18:2 (2012) 133–137.
15. SÁ, Maria José - Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. **Arquivos de neuro-psiquiatria**. ISSN 0004-282X. 70:2012) 733–740.
16. GID- GESTÃO INTEGRADA DA DOENÇA - **Esclerose Múltipla** [Consult. 25 abr. 2023]. Disponível em: <https://gid.min-saude.pt/esclerose.php>
17. KUPJETZ, Marie *et al.* - Cycling in primary progressive multiple sclerosis (CYPRO): study protocol for a randomized controlled superiority trial evaluating the effects of high-intensity interval training in persons with primary progressive multiple sclerosis. **BMC Neurology**. ISSN 1471-2377. 23:1 (2023) 162. doi: 10.1186/s12883-023-03187-6.
18. REICH, Daniel S.; LUCCHINETTI, Claudia F.; CALABRESI, Peter A. - Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 378:2 (2018) 169–180. doi: 10.1056/nejmra1401483.
19. HOU, Yuli; JIA, Yujian; HOU, Jingtian - Natural Course of Clinically Isolated Syndrome: A Longitudinal Analysis Using a Markov Model. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 8:1 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-29206-y.
20. ASCHERIO, Alberto - Environmental factors in multiple sclerosis. Em **Expert Review of Neurotherapeutics**
21. HERNÁN, Miguel A.; OLEK, Michael J.; ASCHERIO, Alberto - **Cigarette Smoking and Incidence of Multiple Sclerosis** Disponível em: <https://academic.oup.com/aje/article/154/1/69/117376>
22. MUNGER, Cassandra L. *et al.* - Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: A long-term cohort study. **Multiple Sclerosis Journal**. ISSN 14770970. 19:10 (2013) 1323–1329. doi: 10.1177/1352458513483889.
23. **Vitamina D: por que precisamos dela** - [Consult. 21 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.lusiadas.pt/blog/prevencao-estilo-vida/saude-familia/vitamina-d-por-que-precisamos-dela>

24. PIERROT-DESEILLIGNY, Charles; SOUBERBIELLE, Jean Claude - Vitamin D and multiple sclerosis: An update. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**. ISSN 22110356. 14:2017) 35–45. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.014.
25. COSTA, Denise S. M. Medrado DA *et al.* - Vitamin D modulates different IL-17-secreting T cell subsets in multiple sclerosis patients. **Journal of Neuroimmunology**. ISSN 18728421. 299:2016) 8–18. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.08.005.
26. **Esclerose múltipla (EM) - Distúrbios neurológicos - Manuais MSD edição para profissionais** - [Consult. 15 jul. 2023]. Disponível em: https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos/dist%C3%BArbios-desmielinizantes/esclerose-m%C3%BAAltipla-em#v1045073_pt
27. BROWNLEE, Wallace J. *et al.* - Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 389:10076 (2017) 1336–1346. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.
28. **McDonald Criteria | Guidelines for MS Diagnosis | Multiple Sclerosis News Today** - [Consult. 1 mai. 2023]. Disponível em: <https://multiplesclerosisnewstoday.com/ms-diagnosis-mcdonald-criteria/>
29. FAZEKAS, F. *et al.* - The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis
30. HEMOND, Christopher C.; BAKSHI, Rohit - Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. ISSN 21571422. 8:5 (2018). doi: 10.1101/cshperspect.a028969.
31. LUZZIO, Christopher; DANGOND, Fernando - **Multiple Sclerosis Medication Corticosteroids Class Summary** Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1146199-medication#3>
32. **Multiple Sclerosis Medication: Immunomodulators** - [Consult. 8 jun. 2023]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1146199-medication#2>
33. LUZZIO, Christopher; DANGOND, Fernando - **Multiple Sclerosis Medication Immunosuppressants Class Summary** Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1146199-medication#4>
34. LUZZIO, Christopher; DANGOND, Fernando - **Multiple Sclerosis Medication Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators Class Summary** Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1146199-medication#5>

35. COHEN, Jeffrey A. *et al.* - Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. **The Lancet Neurology**. ISSN 14744465. 15:4 (2016) 373–381. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00018-1.
36. Geus, B. De; hendriksen, C. F. M. - In vivo and in vitro production of monoclonal antibodies: current possibilities and future perspectives
37. BREEDVELD, F. C. - Therapeutic monoclonal antibodies. **Lancet**. ISSN 01406736. 355:9205 (2000) 735–740. doi: 10.1016/S0140-6736(00)01034-5.
38. MORRISON, Sherie L. *et al.* - Chimeric human antibody molecules: Mouse antigen-binding domains with human constant region domains (transfection/protoplast fusion/calcium phosphate transfection/intronic controlling elements/transfectoma)
39. MAHMUDA, Aliyu *et al.* - Monoclonal antibodies: A review of therapeutic applications and future prospects. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**. ISSN 15969827. 16:3 (2017) 713–722. doi: 10.4314/tjpr.v16i3.29.
40. OSBOURN, Jane; JERMUTUS, Lutz; DUNCAN, Alex - **Current methods for the generation of human antibodies for the treatment of autoimmune diseases**
Disponível em: www.drugdiscoverytoday.com
41. **Antibody- Structure, Classes and Functions** - [Consult. 7 jul. 2023]. Disponível em: <https://microbiologyinfo.com/antibody-structure-classes-and-functions/>
42. ORTHO MULTICENTER TRANSPLANT STUDY GROUP - A Randomized Clinical Trial of OKT3 Monoclonal Antibody For Acute Rejection Of Cadaveric Renal Transplants. [s.d.]. doi: 10.1056/NEJM198508083130601.
43. NASHAN, Björn *et al.* - Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients
44. BJÖRN, Nashan *et al.* - REDUCTION OF ACUTE RENAL ALLOGRAFT REJECTION BY DACLIZUMABI
45. GOSWAMI, Sumit *et al.* - Developments and challenges for mAb-based therapeutics. **Antibodies**. ISSN 20734468. 2:3 (2013) 452–500. doi: 10.3390/antib2030452.
46. **Nebacumab Overview - Creative Biolabs** - [Consult. 3 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.creativebiolabs.net/nebacumab-overview.htm>

47. QUEZADO, Zenaide M. N. *et al.* - A Controlled Trial of HA-1A in a Canine Model of Gram-negative Septic Shock. **JAMA**. ISSN 0098-7484. 269:17 (1993) 2221–2227. doi: 10.1001/jama.1993.03500170051033.
48. BONE, Roger C. - Monoclonal Antibodies to Endotoxin New Allies Against Sepsis? **JAMA**. ISSN 0098-7484. 266:8 (1991) 1125–1126. doi: 10.1001/jama.1991.03470080095038.
49. CARROLL, William M. - The global burden of neurological disorders. **The Lancet Neurology**. ISSN 14744465. 18:5 (2019) 418–419. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30029-8.
50. GKLINOS, Panagiotis *et al.* - Monoclonal Antibodies as Neurological Therapeutics. (2021). doi: 10.3390/ph1402.
51. KAPLON, Hélène *et al.* - Antibodies to watch in 2023. **Antibody Society**. ISSN 19420870. 15:1 (2023). doi: 10.1080/19420862.2022.2153410.
52. **Antibody therapeutics approved or in regulatory review in the EU or US - The Antibody Society** - [Consult. 13 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.antibody-society.org/resources/approved-antibodies/>
53. WING, Mark G. *et al.* - Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: Involvement of CD16 (FcγRIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells. **Journal of Clinical Investigation**. ISSN 00219738. 98:12 (1996) 2819–2826. doi: 10.1172/JCI119110.
54. **Definition of cytokine release syndrome - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI** - [Consult. 19 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cytokine-release-syndrome>
55. CANADA, Biogen - TYSABRI - NATALIZUMAB PRODUCT MONOGRAPH
56. SELEWSKI, David T. *et al.* - Natalizumab (Tysabri). **American Journal of Neuroradiology**. ISSN 01956108. 31:9 (2010) 1588–1590. doi: 10.3174/ajnr.A2226.
57. **Natalizumab (Lexi-Drugs Multinational) - Lexicomp** - [Consult. 20 jun. 2023]. Disponível em: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4669199?cesid=0fYZnC4SXtE&searchUrl=%2Fico%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dnatalizumab%26t%3Dname%26acs%3Dtrue%26acq%3Dnatalizum#
58. KAPPOS, Ludwig *et al.* - Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. **Journal of Neurology**. ISSN 03405354. 260:5 (2013) 1388–1395. doi: 10.1007/s00415-012-6809-7.

59. MORROW, Sarah A. *et al.* - Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**. ISSN 22110356. 65:2022). doi: 10.1016/j.msard.2022.103995.
60. **Progressive Multifocal Leukoencephalopathy | National Institute of Neurological Disorders and Stroke** - [Consult. 21 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/progressive-multifocal-leukoencephalopathy>
61. RYERSON, Lana Zhovtis *et al.* - Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. **Neurology**. ISSN 1526632X. 93:15 (2019) e1452–e1462. doi: 10.1212/WNL.00000000000008243.
62. MCGUIGAN, C. *et al.* - Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: Recommendations from an expert group. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**. ISSN 1468330X. 87:2 (2016) 117–125. doi: 10.1136/jnnp-2015-311100.
63. RYERSON, Lana Zhovtis *et al.* - Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. **Neurology**. ISSN 1526632X. 93:15 (2019) e1452–e1462. doi: 10.1212/WNL.00000000000008243.
64. W. O'CONNOR, Paul; KREMENCHUTZKY, Marcelo - Use of Natalizumab in Patients with Multiple Sclerosis: 2015 Update. 2015). doi: doi:10.1017/cjn.2015.296.
65. ROMMER, Paulus S.; PATEJDL, Robert; ZETTL, Uwe K. - Monoclonal Antibodies in the Treatment of Neuroimmunological Diseases
66. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - Resumo das Características do Medicamento - Alemtuzumab
67. RIERA, Rachel; PORFÍRIO, Gustavo JM; TORLONI, Maria R. - Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. **Cochrane Library**. 2016). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011203.pub2>.
68. HU, Yanping *et al.* - Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. **Immunology**. ISSN 00192805. 128:2 (2009) 260–270. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03115.x.
69. ZWAN, Marieke VAN DER *et al.* - Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation. **Clinical Pharmacokinetics**. ISSN 11791926. 57:2 (2018) 191–207. doi: 10.1007/s40262-017-0573-x.

70. MOREAU, Thibault *et al.* - Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis
71. **Restrição da utilização do Lemtrada (alemtuzumab) - INFARMED, I.P.** - [Consult. 10 jul. 2023]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/3115618
72. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Measures to minimise risk of serious side effects of multiple sclerosis medicine Lemtrada** [Em linha] Disponível em WWW:<URL:www.ema.europa.eu/contact>.
73. **Alemtuzumab (Lexi-Drugs Multinational) - Lexicomp** - [Consult. 10 jul. 2023]. Disponível em: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4668247?cesid=abQmqrJrksk&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dalemtuzumab%26t%3Dname%26acs%3Dtrue%26acq%3Dalem#>.
74. MONTALBAN, X. *et al.* -ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**. ISSN 14681331. 25:2 (2018) 215–237. doi: 10.1111/ene.13536.
75. CHMP - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO DA CLIZUMAB
76. BIELEKOVA, Bibiana - Daclizumab therapy for multiple sclerosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. ISSN 21571422. 9:5 (2019). doi: 10.1101/cshperspect.a034470.
77. **Zinbryta | European Medicines Agency** - [Em linha] [Consult. 11 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zinbryta#authorisation-details-section>
78. SOFIA, Maria *et al.* - **Circular Informativa** Disponível em: www.infarmed.pt
79. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO RITUXIMAB
80. BARUN, Barbara; BAR-OR, Amit - Treatment of multiple sclerosis with Anti-CD20 antibodies. **Clinical Immunology**. ISSN 15216616. 142:1 (2012) 31–37. doi: 10.1016/j.clim.2011.04.005.
81. OCHS, Jasmin *et al.* - **Proinflammatory CD20 + T cells contribute to CNS-directed autoimmunity** Disponível em: <https://www.science.org>
82. GOLAY, Josée *et al.* - Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics | Enhanced Reader. [s.d.]. doi: <http://dx.doi.org/10.4161/mabs.26008>.

83. HAUSER, Stephen L. - The Charcot Lecture | Beating MS: A story of B cells, with twists and turns. **Multiple Sclerosis Journal**. ISSN 14770970. 21:1 (2015) 8–21. doi: 10.1177/1352458514561911.
84. HAUSER, Stephen L. *et al.* - B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis | Enhanced Reader. **The New England Journal of Medicine**. 2008).
85. BAR-OR, Amit *et al.* - Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase I trial | Enhanced Reader. [s.d.]).
86. HAWKER, Kathleen *et al.* - Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. **Annals of Neurology**. ISSN 03645134. 66:4 (2009) 460–471. doi: 10.1002/ana.21867.
87. AIRAS, Laura *et al.* - Rituximab in the treatment of multiple sclerosis in the Hospital District of Southwest Finland. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**. ISSN 22110356. 40:2020). doi: 10.1016/j.msard.2020.101980.
88. ZECCA, Chiara *et al.* - Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian–Swiss experience. **Multiple Sclerosis Journal**. ISSN 14770970. 26:12 (2020) 1519–1531. doi: 10.1177/1352458519872889.
89. TECHA-ANGKOON, Phanutgorn *et al.* - Current evidence of rituximab in the treatment of multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**. ISSN 22110356. 75:2023). doi: 10.1016/j.msard.2023.104729.
90. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Ocrevus | European Medicines Agency** [Consult. 11 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>
91. MANCINELLI, Chiara Rosa; ROSSI, Nicola DE; CAPRA, Ruggero - Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis: Safety, efficacy, and pharmacology. **Therapeutics and Clinical Risk Management**. ISSN 1178203X. 17:2021) 765–776. doi: 10.2147/TCRM.S282390.
92. CHMP - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO OCRELIZUMAB
93. HAUSER, Stephen L. *et al.* - Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 376:3 (2017) 221–234. doi: 10.1056/nejmoa1601277.
94. SOLIMANDO, Antonio Giovanni; TOMASICCHIO, Aldo - B-Cell Therapies in Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Short Clinical Review.

Biochemistry & Pharmacology: Open Access. 5:5 (2016). doi: 10.4172/2167-0501.1000218.

95. CHMP - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO OFATUMUMAB

96. MAHDAOUI, Sahla EL *et al.* - Intravenous ofatumumab treatment of multiple sclerosis and related disorders: An observational study. **Multiple Sclerosis and Related Disorders.** ISSN 22110356. 68:2022). doi: 10.1016/j.msard.2022.104246.

97. MALONEY, David G. - Anti-CD20 Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas. **New England Journal of Medicine.** ISSN 0028-4793. 366:21 (2012) 2008–2016. doi: 10.1056/NEJMct1114348.

98. CAPASSO, Nicola *et al.* - Ocrelizumab depletes T-lymphocytes more than rituximab in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders.** ISSN 22110356. 49:2021). doi: 10.1016/j.msard.2021.102802.

99. SAMJOO, Imtiaz A. *et al.* - Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: A network meta-analysis. **Journal of Comparative Effectiveness Research.** ISSN 20426313. 9:18 (2020) 1255–1274. doi: 10.2217/cer-2020-0122.

100. ANDRADE, Sofia Andrade *et al.* - Estudo de avaliação do Consumo de recursos hospitalares associados à administração de Trastuzumab. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia.** ISSN 2183-7341. 6:1 (2014) 4–12.

101. LEE, Arnold - Ublituximab: First Approval. **Drugs.** 2023). doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01854-z>.

102. BOLDRINI, Vinícius Oliveira *et al.* - Ublituximab: A new FDA-approved anti-CD20 mAb for relapsing forms of multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders.** ISSN 22110356. 75:2023). doi: 10.1016/j.msard.2023.104733.

103. **Briumvi | European Medicines Agency** - [Consult. 13 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/briumvi#authorisation-details-section>

104. STEINMAN, Lawrence *et al.* - Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. **New England Journal of Medicine.** ISSN 0028-4793. 387:8 (2022) 704–714.

105. WOLF, Andrew B.; ALVAREZ, Enrique - Ublituximab: A Novel Anti-CD20 Therapy for Multiple Sclerosis. **US Neurology.** ISSN 1758-4000. 18:2 (2022) 117. doi: 10.17925/USN.2022.18.2.117.

106. CREE, Bruce *et al.* - Disability Improvements With Ublituximab in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS): Expanded Disability Status Scale (EDSS), 9-Hole Peg Test (9-HPT), and Timed 25-Foot Walk (T25FW) Evaluations From the Phase 3 ULTIMATE I and II Studies (P5-4.009). **Neurology** . 2022).
107. BABIKER, Hani M. *et al.* - Ublituximab for the treatment of CD20 positive B-cell malignancies. **Expert Opinion on Investigational Drugs**. ISSN 1354-3784. 27:4 (2018) 407–412. doi: 10.1080/13543784.2018.1459560.
108. CHMP - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO UBLITUXIMAB
109. OOMMEN, Lauren; KRIEGER, Stephen - New Approaches to Challenge Old Assumptions—B-Cell Depletion in Multiple Sclerosis. **JAMA Neurology**. ISSN 2168-6149. 2023). doi: 10.1001/jamaneurol.2023.1079.
110. MCQUEEN, R. Brett *et al.* - Incorporating real-world clinical practice in multiple sclerosis economic evaluations. **Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research**. ISSN 17448379. 15:6 (2015) 869–872. doi: 10.1586/14737167.2015.1081060.
111. CHIRIKOV, Viktor *et al.* - Cost-Effectiveness of Alemtuzumab in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States. **Value in Health**. ISSN 15244733. 22:2 (2019) 168–176. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.011.
112. REZAEI, Mehdi *et al.* - Cost-effectiveness analysis of rituximab versus natalizumab in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. **BMC Health Services Research**. ISSN 14726963. 22:1 (2022). doi: 10.1186/s12913-022-07495-4.
113. BAHARNOORI, Moogeh *et al.* - Cost-effectiveness analysis of ofatumumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. **PharmacoEconomics-Open**. ISSN 2509-4262. 6:6 (2022) 859–870.
114. MCKENNA, Avery *et al.* - Oral and monoclonal antibody treatments for relapsing forms of multiple sclerosis: Effectiveness and value. Disponível em <https://icer.org/wp-content/>
115. IRFAN, Shayan Ali *et al.* - Promising role of temelimab in multiple sclerosis treatment. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**. ISSN 22110356. 61:2022). doi: 10.1016/j.msard.2022.103743.
116. HARTUNG, Hans Peter *et al.* - Efficacy and safety of temelimab in multiple sclerosis: Results of a randomized phase 2b and extension study. **Multiple Sclerosis Journal**. ISSN 14770970. 28:3 (2022) 429–440. doi: 10.1177/13524585211024997.

117. **Fenebrutinib | MS Society** - [Consult. 25 jul. 2023]. Disponível em <https://www.mssociety.org.uk/research/explore-our-research/research-we-fund/search-our-research-projects/fenebrutinib>

Anexo

Anexo I - Critérios de McDonald de 2017²⁸

Apresentação Clínica	O que é necessário para confirmar o diagnóstico de EM
Duas ou mais recidivas e evidência de recidivas de dano em pelo menos duas regiões do SNC.	Os critérios de disseminação no tempo e no espaço estão completos. Pode ser feito o diagnóstico de EM sem outros dados.
Duas ou mais recidivas e evidência de dano em apenas um local do SNC.	Os critérios de disseminação no tempo estão completos. Deve ser demonstrada disseminação no espaço através de uma recidiva adicional que cause novos sintomas que impliquem outra região do SNC ou Ressonância Magnética com evidência de novos danos no cérebro noutra área do SNC.
Uma recidiva e evidência de dano em duas ou mais regiões no SNC.	Confirma-se disseminação no espaço. É necessário demonstrar disseminação no tempo através de outra recidiva, ou evidência de novas lesões visíveis numa Ressonância Magnética ou ainda um teste positivo para bandas oligoclonais no LCR
Uma recidiva ou evidência de dano numa área do SNC.	Nem a disseminação no tempo, nem a disseminação no espaço foram confirmados.
Progressão lenta de sintomas neurológicos indicativos de EM	Se os sintomas progredirem gradualmente durante pelo menos uma não e se apresentar pelo menos uma lesão no cérebro detetada via Ressonância Magnética, pelo menos duas lesões na medula espinhal, também detetada via Ressonância Magnética, ou ainda um teste positivo para bandas oligoclonais no LCR